

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA HUMANA**



**TESIS DOCTORAL**

**VALIDACIÓN AL CASTELLANO DE LA  
ESCALA LARS DE  
APATÍA EN LA ENFERMEDAD DE  
PARKINSON**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Rocío García-Ramos García**

**Bajo la dirección del doctor:**

**Jorge Matías-Guío Guía**

**Madrid, 2010**

**ISBN: 978-84-693-3216-0**

# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID



## TESIS DOCTORAL

**TÍTULO** VALIDACIÓN AL CASTELLANO DE LA ESCALA LARS DE  
APATÍA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

**Realizada por** Rocío García-Ramos García

**En el Centro** Facultad de Medicina

**En el Departamento** Fisiología Humana

**Dirigida por** Jorge Matías-Guío Guía  
Abilio Reig Ferrer



*A mi padre, por transmitirme la vocación a la medicina*

*A mi madre, por su ejemplo constante*

*A Carlos, mi compañero de viaje*

*“La inteligencia humana tiene horror al vacío,  
y esto la lleva a llenar provisionalmente con hipótesis  
los huecos que le deja su ignorancia “*

**José de Letamendi**

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero tener unas palabras de agradecimiento a todas aquellas personas que han hecho que este trabajo haya sido posible, especialmente:

A Jorge Matías-Guío Guía, director de esta tesis, por su estímulo constante en todas las facetas de mi vida profesional, así como por su apoyo científico y experimentado que ha sido clave en el desarrollo de este trabajo.

A Abilio Reig codirector de esta tesis, por su paciencia y gran apoyo científico. Su apoyo y ayuda en las fases iniciales de esta tesis ha sido clave para llevarla a cabo.

A Clara Villanueva, porque gracias a su desinteresado apoyo y gran capacidad de trabajo hemos podido sacar adelante este trabajo.

A Javier del Val y María José Catalán, compañeros de Unidad y amigos, por su colaboración y apoyo personal.

A Manuel Ferrer por su colaboración y ayuda inestimable en este trabajo.

A los pacientes que se han prestado de forma desinteresada a participar en este estudio.

A mis compañeros y también amigos, por hacer mi día a día profesional más fácil y gracias a lo cual tengo el estímulo e ilusión necesarios para haber llevado a cabo este y otros trabajos.

A mis maestros en la neurología, por su generosidad y ejemplo sobre una ciencia que hoy por hoy llena por completo mi vida profesional.

A mis padres, hermanos, a mi marido y a mis amigos por el tiempo robado y su constante apoyo.





## ÍNDICE

# ÍNDICE GENERAL

---

ÍNDICE DE FIGURAS.....	XIII
ÍNDICE DE TABLAS.....	XIV
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XVI

## MARCO CONCEPTUAL

---

I. INTRODUCCIÓN.....	2
1. La Enfermedad de Parkinson.....	3
1.1 Historia de la Enfermedad de Parkinson .....	3
1.2 Evolución Conceptual en la definición de Enfermedad de Parkinson.....	7
1.3 Etiología, fisiopatología y neuropatología.....	9
1.3.1 Etiología y genética.....	9
1.3.2 Fisiopatología: Cambios moleculares.....	13
1.3.3 Anatomía Patológica: Cambios estructurales.....	17
1.4 Epidemiología, Clínica y Diagnóstico.....	20
1.4.1 Epidemiología de la Enfermedad de Parkinson.....	20
1.4.2 Clínica y Diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson.....	22
2. Ganglios Basales: Anatomía y Organización Funcional.....	29
2.1 Anatomía de los Ganglios Basales.....	29
2.2 Organización funcional de los ganglios basales.....	31
3. Apatía.....	40

3.1 Historia de la Apatía.....	40
3.2 Definición de Apatía.....	42
3.3 Bases Fisiopatológicas de la Apatía.....	47
3.3.1 Apatía Emocional.....	47
3.3.2 Apatía Cognitiva.....	50
3.3.3 Apatía por Déficit en la Autoactivación.....	51
3.4 Apatía como Síndrome.....	54
3.4.1 Apatía no es depresión.....	54
3.4.2 Apatía no es deterioro cognitivo.....	58
3.5 Apatía en la Enfermedad de Parkinson.....	59
3.5.1 Fisiopatología de la apatía en Enfermedad de Parkinson...59	
3.5.2 Epidemiología de la apatía en Enfermedad de Parkinson...62	
3.6 Diagnóstico de Apatía.....	66
3.7 Escala LARS.....	68

## **MARCO EMPÍRICO**

---

### **II. OBJETIVOS .....74**

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS .....77**

#### **1. Grupo de Investigación .....78**

#### **2. Sujetos.....78**

##### 2.1 Pacientes.....78

##### 2.2 Controles.....80

#### **3. Instrumentos de medida.....80**

##### 3.1 Escala LARS de apatía.....80

##### 3.2 Otras escalas administradas.....83

#### **4. Procedimiento de evaluación de la escala.....85**

##### 4.1 1º Fase o Prueba Piloto .....85

4.2 2º Fase o Estudio de Propiedades Métricas .....	87
<b>5. Análisis y método estadístico.....</b>	<b>88</b>
5.1 Pruebas de Fiabilidad.....	89
5.2 Pruebas de Validez.....	91
5.3 Relación de apatía con depresión y deterioro cognitivo.....	94
5.4 Factores relacionados con la apatía.....	94
 <b>IV. RESULTADOS.....</b>	 <b>96</b>
1. Estudio Piloto.....	97
2. Datos Descriptivos.....	97
2.1 Análisis de las variables sociodemográficas .....	97
2.2 Análisis de la muestra según la batería neuropsicológica.....	98
<b>3. Propiedades psicométricas de la escala.....</b>	<b>101</b>
3.1 Pruebas basadas en el proceso de respuesta.....	101
3.2 Pruebas de fiabilidad.....	105
3.2.1 Consistencia Interna de la escala.....	105
3.2.2 Fiabilidad Test-Retest.....	111
3.3 Pruebas de validez.....	113
3.3.1 Validez de Constructo.....	113
3.3.2 Validez de Criterio.....	116
<b>4. Relación de la apatía con otras variables .....</b>	<b>120</b>
4.1 Apatía y Depresión.....	120
4.2 Apatía y Deterioro Cognitivo.....	123
<b>5. Factores que influyen en la Puntuación total LARS...</b>	<b>126</b>
 <b>V. DISCUSIÓN.....</b>	 <b>129</b>
 <b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	 <b>173</b>

<b>VII. RESUMEN.....</b>	<b>175</b>
<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>196</b>
<b>IX. ANEXOS.....</b>	<b>226</b>
ANEXO 1: Escala LARS de apatía para la Enfermedad de Parkinson original en Francés.....	227
ANEXO 2: Escalas de evaluación motora en la Enfermedad de Parkinson: UPDRS y Hoenh & Yahr.....	234
ANEXO 3: Hojas de recogidas de datos de casos y controles.....	241
ANEXO 4: Escala de apatía de LILLE para la Enfermedad de Parkinson (LARS).....	244
ANEXO 5: Batería Neuropsicológica utilizada para la valoración de casos y controles (MEC, MADRS, NPI y MATTIS).....	253
ANEXO 6: ANEXO 5: Consentimientos Informados: Versión paciente y Versión controles.....	263

## ÍNDICE DE FIGURAS

---

Figura 1. James Parkinson y su descripción de la Enfermedad de Parkinson _____	4
Figura 2. Charcot y la primera descripción completa de la enfermedad de Parkinson _	5
Figura 3. Esquema ilustrativo de los factores implicados en la patogénesis de la EP __	16
Figura 4. Cuerpos de Lewy _____	17
Figura 5. Anatomía de los ganglios de la base _____	31
Figura 6. Organización funcional de los ganglios basales _____	33
Figura 7. La apatía en el arte. Mujer con brazos cruzados de Picasso _____	41
Figura 8. Modelo la organización funcional de las conductas dirigidas por objetivo _	45
Figura 9. Esquema del correlato anatomo-funcional de la apatía emocional _____	49
Figura 10. Esquema del correlato anatomo-funcional de la apatía cognitiva _____	51
Figura 11. Esquema del correlato anatomo-funcional de la apatía por déficit en auto-activación y del mecanismo de la auto-activación _____	54
Figura 12. Fiabilidad Test-Retest de la escala LARS _____	112
Figura 13. Gráfico de Bland y Altman para la fiabilidad Test-Retest _____	112
Figura 14. Gráfico de Sedimentación _____	115
Figura 15. Correlación entre la PT LARS y el NPI _____	117
Figura 16. Curva ROC para la variable Puntuación Total de LARS. PT-LARS vs Apatía por investigador _____	118
Figura 17. Diagrama de barras de la distribución de frecuencias de PT LARS de los casos y los controles _____	120

## ÍNDICE DE TABLAS

---

Tabla 1. Estadios anatomopatológicos en la Enfermedad de Parkinson _____	19
Tabla 2. Criterios UK Parkinson's Disease Society Brain Bank _____	28
Tabla 3. Principales circuitos de los ganglios basales. Aferencias y eferencias _____	39
Tabla 4. Criterios diagnósticos de la apatía _____	43
Tabla 5. Porcentajes de apatía en la Enfermedad de Parkinson y las escalas de valoración utilizadas en los estudios existentes _____	65
Tabla 6. Grados de concordancia para el valor Kappa _____	86
Tabla 7. Grados de concordancia del CCI _____	91
Tabla 8. Características demográficas y clínicas de los pacientes y los controles _____	99
Tabla 9. Distribución de las casos según los test utilizados en el estudio _____	100
Tabla 10. Características descriptivas de los ítems de la escala utilizada _____	102
Tabla 11. Porcentaje de respuestas en los ítems. Efecto suelo y efecto techo _____	103
Tabla 12. Índice de discriminación (ID) de los ítems de la escala _____	104
Tabla 13. Matriz de Correlaciones inter-ítems _____	106
Tabla 14. Correlación entre los ítems de cada subescala de LARS _____	107
Tabla 15. Correlación entre los ítems y la puntuación total de la escala _____	109
Tabla 16. Correlación ítem con la puntuación total de la subescala _____	110
Tabla 17. Correlación de cada Subescala con la Puntuación total de LARS _____	111
Tabla 18. Análisis de los factores después de rotación oblicua y la matriz de correlación entre los factores oblicuos _____	115
Tabla 19. Criterios de validez, sensibilidad y especificidad y punto de corte para la escala LARS respecto al gold estándar vs diagnóstico de apatía por investigador _____	119

Tabla 20. Distribución de casos en función del diagnóstico de apatía (apatía clínica por investigador) y depresión (MADRS)	121
Tabla 21. ANOVA de dos factores de LARS para diagnóstico de apatía y depresión	122
Tabla 22. ANOVA de dos factores de subescalas de LARS para el diagnóstico apatía y depresión	122
Tabla 23. Distribución de casos en función del diagnóstico de apatía (apatía clínica por investigador) y deterioro cognitivo (MATTIS)	123
Tabla 24. ANOVA de LARS para diagnóstico de apatía y deterioro cognitivo	124
Tabla 25. ANOVA de subescalas de LARS para el diagnóstico apatía y depresión	125
Tabla 26. ANOVA entre la Puntuación total de LARS y MEC, Fluencia Fonética, Fluencia Semántica y Test del Reloj	125
Tabla 27. Medias de la puntuación total de la escala LARS en función del nivel educativo y sexo	127
Tabla 28. Validez convergente de la escala LARS	127
Tabla 29. Predictores de la puntuación total de LARS en el estudio	128
Tabla 30. Comparativa demográfica de la serie a estudio y la serie original	141
Tabla 31. Resumen datos fiabilidad y consistencia interna de la serie original y la objeto de este estudio	151
Tabla 32. Análisis comparativo de la consistencia interna del total de la escala LARS y el análisis de la escala eliminando los ítems 21, 24 y 33	153
Tabla 33. Comparativo análisis factorial entre estudio original y el actual	158



## LISTA DE ABREVIATURAS

---

Ach	Acetilcolina
ABC	Área bajo la curva
AC	Autoconciencia
ACV	Accidente Cerebrovascular
AES	Apathy Evaluation Scale
AF	Aficiones
AI	Apathy Inventory
AMS	Área Motora Suplementaria
ANOVA	Análisis de la varianza
AS	Apathy Scale
BN	Busqueda de Novedades
CCI	Coefficiente de correlación intraclase
CI	Curiosidad Intelectual
CIE-10	Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y otros Problemas de Salud
CPFDL	Cortex Prefrontal Dorsolateral
CPFDM	Cortex Prefrontal Dorsomedial
CPFOM	Cortex Prefrontal Orbitomedial
CPM	Corteza Promotora
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
E	Emoción
EEM	Error Estándar de la Media
EP	Enfermedad de Parkinson
EPI	Enfermedad de Parkinson idiopático
FR	Formación Reticular
GDB	Goal Directed Behaviour
GLUT	Glutamato
GPe	Globo Pálido Externo
GPi	Globo Pálido Interno

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

IA	Iniciar la Acción
IC 95%	Intervalo de Confianza al 95%
ID	Índice de Discriminación
INI	Iniciativa
KMO	Medida de Adecuación muestral Kaiser-Meyer-Olkin
LARS	Lylle Apathy Rating Scale
LCR	Líquido cefaloraquídeo
LRRK-1	Human leucine-rich repeat kinase 1
M	Motivación
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MEC	Miniexamen Cognoscitivo
MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NMDA	N-methyl-D-aspartic acid
NPI	Neuropsychiatric Inventory
NST	Núcleo Subtalámico
PARK	Parkinson Disease
P	Preocupación
PD	Productividad Diaria
PET	Positron Emission Tomography
PINK-1	PTEN induced putative kinase 1
PSP	Parálisis Supranuclear Progresiva
PT	Puntuación total
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
R	Coefficiente de correlación
RE	Respuesta emocional
REM	Rapid Eye Movement

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

RIQ	Rango Intercuartílico
ROC	Receiver Operating Characteristic
SN	Sustancia Negra
SNC	Sistema Nervioso Central
SNpc	Sustancia Negra Pars Compacta
SNr	Sustancia Negra Pars Reticulata
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SS	Somatostatina
SUP	Sistema ubiquitin-proteosoma
UCH-L1	Ubiquitin-carboxyl-terminal esterase L1
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VS	Vida Social

# **MARCO CONCEPTUAL**

## **I.INTRODUCCIÓN**

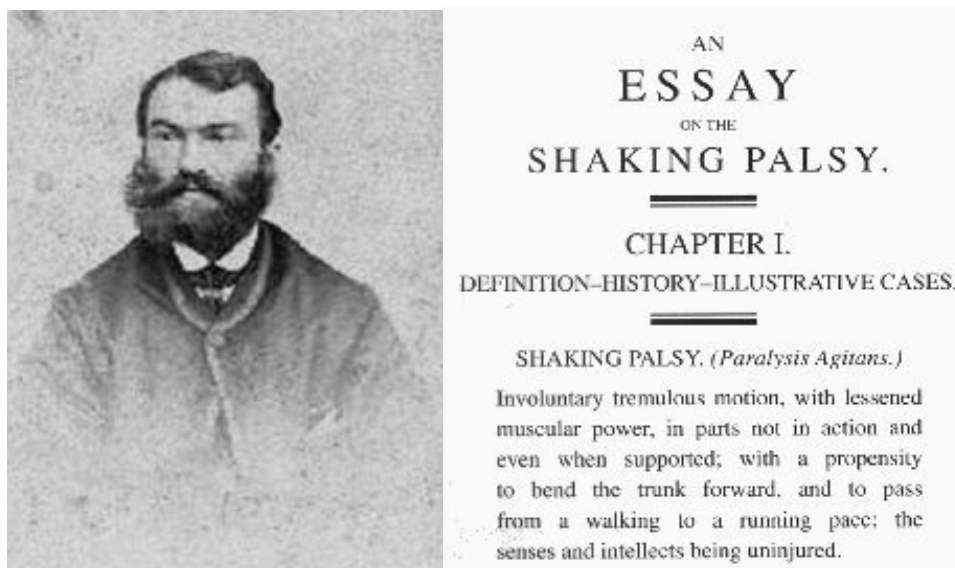
# **1. LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

## **1.1 Historia de la Enfermedad de Parkinson**

A principios del siglo XX, muchos autores consideraban la enfermedad de Parkinson fruto de la revolución industrial y que las nuevas toxinas surgidas de las fábricas del siglo XIX suponían la causa de la enfermedad. Pero revisando los documentos históricos se encuentran datos de toda índole como relatos, pinturas o esculturas, de personas con cara inexpresiva o posturas inclinadas, que hacen descartar que la enfermedad de Parkinson sea consecuencia de la civilización moderna. Ya en los textos vedas (2000-1500 aC) figuran personas “temblorosas” con dificultad en la concentración del pensamiento y curiosamente en ellos como terapéutica se aconsejaba la utilización de una planta (*Mucuna Pruriens*, de la familia de las Fabaceas) que contiene aproximadamente 3% de L-Dopa (García-Ruíz, 2004). Igualmente en textos de medicina egipcia y china, así como en el Antiguo Testamento, hay descripciones de personas con clínica similar a lo que hoy día se considera una Enfermedad de Parkinson (Khalil, 1997).

El médico griego Galeno (129-210dC) distinguió en sus escritos el temblor en reposo del producido durante el movimiento. Pese a esta distinción, Galeno no asoció el temblor a otros síntomas por lo que no se puede afirmar que se tratara de la primera descripción de una enfermedad de Parkinson. En esta misma línea, el doctor Sylvius De Le Boe, ya en el siglo XVII, a partir del estudio de los diferentes temblores que presentaban algunos enfermos, describió un temblor que aparecía en reposo (“tremor coactus”) y otro que aparecía cuando el paciente realizaba un movimiento voluntario (“motus tremulous”). Un siglo después, François Boissier de Sauvages, añadió que los

temblores de reposo, los llamaba “palpitaciones”, desaparecían cuando el paciente intentaba hacer algún movimiento (González Maldonado, 1997) y que a veces iban acompañados de “falta de flexibilidad” y de festinación.



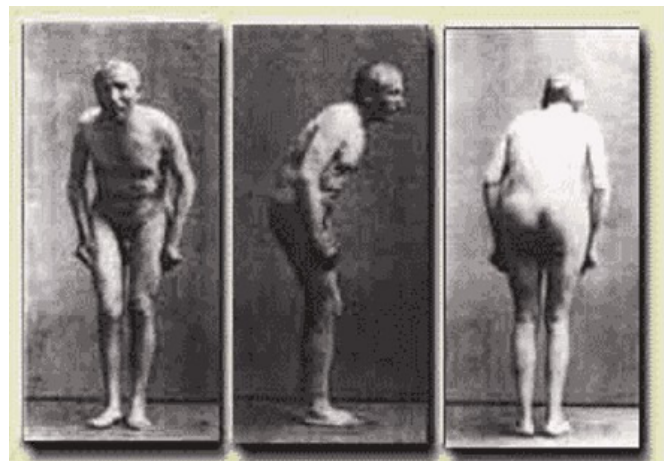
**Figura 1:** James Parkinson y su descripción de la Enfermedad de Parkinson.

*Fotografía de James Parkinson y portada del artículo original dónde describió por primera vez la Enfermedad de Parkinson.*

Los siglos XVIII-XIX fueron tiempos de cambio en toda Europa. Mientras que en Francia eran ejecutados Luís XVI y María Antonieta, en Inglaterra fueron detenidos y apresados los conspiradores contra el rey Jorge III. Entre los que consiguieron huir de la horca se encontraba James Parkinson (1755-1824), médico general, geólogo y paleontólogo inglés y gran comprometido con la política (Tyler, 1986). En 1817, el doctor James Parkinson, se aventuró a describir la enfermedad que él denominó “parálisis agitante” (Kempster, 2007). En el mismo prólogo de su ensayo, Parkinson reconocía que lo publicado eran unas “sugerencias precipitadas” porque había utilizado conjeturas en lugar de una investigación exhaustiva, y admitía a su vez, que

ni siquiera había realizado exámenes anatómicos rigurosos. Esta primera descripción de la Enfermedad de Parkinson dice así: “Movilidad involuntaria temblorosa, con disminución de la fuerza muscular, en partes del cuerpo que están en reposo. Hay tendencia a inclinar el tronco adelante y a que el paseo se convierta de pronto en carrera. No se afectan los sentidos o la inteligencia” (*Parkinson J, 2002*). Hoy día sabemos que la descripción es incompleta, pero el mérito de James Parkinson fue cohesionar una serie de síntomas que aparecían aislados.

Es Jean-Martin Charcot (1825-1893), padre de la neurología clínica, el que describió en 1880 tras explorar meticulosamente a sus pacientes, que los parkinsonianos tenían rigidez (Goetz, 1986). Y fue Charcot también, quien rebautizó a la “parálisis agitante” como enfermedad de Parkinson, haciendo honor al nombre del autor de la primera definición más exhaustiva de la enfermedad, James Parkinson (Louis, 1997).



**Figura 2:** Charcot y la primera descripción completa de la enfermedad de Parkinson. *Fotografía de Jean Marie Charcot y los dibujos originales de un paciente con enfermedad de Parkinson de Paul Richer, fisiólogo y pintor anatomista, asistente de Charcot.*



En 1913, un patólogo alemán, de nombre Friederich Lewy (1885-1950), descubrió en el citoplasma de pacientes fallecidos con Parkinson la presencia de una estructura redondeada que se teñía de rosado y supuso que podía ser un marcador para la patología de esta enfermedad (Holdorff, 2006). En 1919, Tretiakoff descubrió que la lesión básica de esta enfermedad, asentaba en la “sustancia nigra” (Lees, 2008). El último gran avance hasta la actualidad fue realizado por Carlsson y Hornykiewicz que a finales de los años 50, descubrieron que en el cerebro de los parkinsonianos había poca dopamina, y fue a partir de entonces cuando se investigó buscando fármacos que pudieran aumentar la concentración de este neurotransmisor en el sistema nervioso, y así mejorar los síntomas (Benes, 2001).

La Dopa (hidroxifenilalanina) era conocida desde 1913, cuando Marcus Guggenheim, bioquímico de la compañía Hoffman-La Roche, la sintetizó justamente de una planta que crecía en el jardín de su jefe Fritz Hoffmann. La Levodopa, precursor de la dopamina, comenzó a ser utilizada en pacientes en 1961. George Constantin Cotzias (1918-1977), griego y médico investigador en Brookhaven National Laboratory N.Y. Estados Unidos, en 1967, administró L Dopa en dosis progresivas por vía oral a pacientes obteniendo un método terapéutico altamente efectivo (García Ruiz, 2002). De esta manera, la enfermedad de Parkinson se convirtió en el primer trastorno degenerativo del sistema nervioso en el que se consigue un tratamiento sintomático eficaz (Kapp, 1992).

En 1980 en Holanda, J.W.S. Van Der Wereld, un horticultor holandés con Enfermedad de Parkinson, le dio el nombre "Dr. James Parkinson" a un tulipán blanco y rojo que había desarrollado él personalmente y que fue premiado en una competición

internacional, convirtiéndose desde entonces en el símbolo mundial del Parkinson. Este símbolo además es un fiel reflejo del cambio cultural que existe en la actitud de la sociedad ante la enfermedad.

## **1.2 Evolución conceptual en la definición de Enfermedad de Parkinson**

La enfermedad de Parkinson esporádica es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente tras la enfermedad de Alzheimer (Dorsey, 2007). La definición clásica considera que la enfermedad de Parkinson es una entidad clínica y patológicamente bien definida, cuyos síntomas motores responden a levodopa y es consecuencia de una pérdida de neuronas dopaminérgicas en la pars compacta de la sustancia negra (Jankovic, 2008).

Esta definición está a sujeta a controversia en el momento actual. Los nuevos conocimientos sobre genética, etiología y patología de la enfermedad están generando un debate muy interesante en los foros científicos que aceptan que esta definición debe considerarse en evolución continua (Marras, 2008).

Desde el punto de vista clínico es conocido por todos los neurólogos que los síntomas motores clásicos que definen el parkinsonismo (bradicinesia, rigidez en rueda dentada, temblor de reposo e inestabilidad postural) pueden ocurrir en otras enfermedades neurodegenerativas en las que también hay déficit dopaminérgico en el sistema nigroestriatal como otras sinucleinopatías (enfermedad por Cuerpos de Lewy y atrofia multisistema) o incluso en taupatías (degeneración corticobasal y parálisis supranuclear progresiva). Por eso actualmente se considera que la definición clásica de la enfermedad de Parkinson esporádica está basada en la descripción de un síndrome clínico y no en la descripción de un proceso fisiopatológico concreto (Fahn, 2003).

Los cuerpos de Lewy han sido durante décadas el marcador patológico de la EP<sup>1</sup>. Aunque están presentes en el 90% de las pacientes con EP diagnosticados en vida, pueden no estar presentes en ciertas formas de EP genéticas indistinguibles clínicamente de la EP esporádica, principalmente aquellos casos asociados a mutación de parkina (Van de Warrenburg, 2001) y una pequeña proporción de asociados a mutaciones LRRK2 (Zimprich, 2004). En cambio, en todos los casos de EP la característica universal y que se ha convertido en el marcador patológico más aceptado en la actualidad es la pérdida neuronal y gliosis de la sustancia negra. Muchos estudios han observado que los cuerpos de Lewy están presentes no sólo en el síndrome parkinsoniano sino que estudios en series de autopsias han comprobado que los cuerpos de Lewy están en muchos otros fenotipos clínicos (Kosaka, 2000). Por eso cuando se habla de enfermedad por cuerpos de Lewy, en esta definición están incluidos la enfermedad de Parkinson esporádica, la demencia con cuerpos de Lewy, disautonomía pura y la disfagia con cuerpos de Lewy (Jellinger, 2008).

Uno de los descubrimientos recientes más importantes de la fisiopatología de la EP es que los cuerpos de Lewy son inclusiones inmunoreactivas a la proteína  $\alpha$ -sinucleína (Spillantini, 1997). La EP considerada como una sinucleinopatía es otra definición que aparece con frecuencia en la literatura (Galván, 2001).

En este complejo marco la Enfermedad de Parkinson esporádica, objeto de este estudio, la podemos definir como una enfermedad neurodegenerativa de inicio en la edad adulta que se manifiesta como un síndrome clínico típico de parkinsonismo con respuesta a Levodopa y cuyo substrato patológico es una pérdida de neuronas y gliosis

---

<sup>1</sup>Para una revisión exhaustiva del conocimiento actual sobre cuerpos de Lewy se recomienda la lectura del artículo revisión de Kurt Jellinger publicado en *Acta Neuropathol* (2008). Ver bibliografía.

en la sustancia negra y que característicamente tiene cuerpos de Lewy, que son inclusiones proteicas filamentosas de  $\alpha$ -sinucleína.

## **1.3 Etiología, fisiopatología y neuropatología**

### **1.3.1 Etiología y genética**

La etiología de la enfermedad de Parkinson está poco clara. Existen un 10-15% de casos hereditarios y en una serie pequeña de casos se ha identificado un gen causante de la enfermedad. La gran mayoría de casos con enfermedad de Parkinson son esporádicos y sin causa evidente (Toulouse, 2008).

La hipótesis etiológica más aceptada es la que defiende que la enfermedad de Parkinson puede obedecer a una interacción compleja entre factores tóxicos ambientales, rasgos de predisposición genética y el envejecimiento (Olanow, 2007). La corriente de pensamiento actual defiende que aún existiendo una mutación patógena conocida de un gen, la EP surgiría únicamente cuando coincidiesen la variante genética y la exposición ambiental perjudicial (Przedborski, 2005). Una variación genética no causaría necesariamente la enfermedad sino que más bien influiría en la vulnerabilidad de la persona a factores ambientales. Incluso han sido descritos polimorfismos protectores y predisponentes en el gen promotor de  $\alpha$ -sinucleína (Krüger, 1999) y en el gen UCH-L1 (Sato, 2001).

Ninguno de los estudios epidemiológicos realizados hasta el momento ha vinculado de manera convincente una toxina específica a la causa de la EP, a pesar de ello la hipótesis ambiental sigue siendo una teoría nada desdeñable<sup>2</sup>. La primera

---

<sup>2</sup> Para una revisión reciente y exhaustiva de los estudios epidemiológicos en Enfermedad de Parkinson ver Elbaz A. 2008

demostración clara de una asociación entre una neurotoxina y la EP fue la realizada por Davis (1979) y Lagston (1983). Estos describieron una serie de pacientes consumidores de drogas que desarrollaron un síndrome parkinsoniano típico con pérdida de neuronas en la SN. La droga identificada como la neurotoxina fue el MPTP, que posteriormente se ha convertido en una de las tóxicos más utilizados para la producción de modelos animales de EP (Bové, 2005). A raíz de la investigación en drogas para la creación de modelos animales de EP y el descubrimiento de la disfunción mitocondrial como factor causante de la toxicidad del MPTP, se experimentó con el pesticida rotenona (un inhibidor del complejo I mitocondrial) para la creación de nuevos modelos animales. Posteriormente estudios epidemiológicos han relacionado la exposición a pesticidas o herbicidas, los trabajos agrícolas, consumir agua de pozo con mayor riesgo de sufrir enfermedad de Parkinson (Höglinger, 2006; Gorell, 2005)). Pero no sólo la rotenona, sino también el paracuat y el etilenbistiocarbamato de manganeso (un derivado del MTPT), entre otros, producen parkinsonismo (Jones, 2008). El metaanálisis llevado a cabo por Priyadashi (2000) observó una odds ratio de 1,95 (IC 95% 1,43-2,53) cuando se consideraba la exposición a herbicidas y riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson.

Otros estudios epidemiológicos también han detectado factores protectores, como son el consumo de cafeína, vitaminas y de tabaco (Ritz, 2007; Hu, 2007; de Lau, 2006).

Tal como señalábamos antes, sólo en un 10% de los pacientes con enfermedad de Parkinson, se reconoce una causa hereditaria (Gasser, 2007). Sin embargo los parientes de primer grado de un paciente con EP esporádica tienen dos o tres veces más probabilidades de padecer una enfermedad de Parkinson que los parientes de los

controles (Marder, 2003). Los estudios en gemelos monocigotos y su discordancia en el desarrollo clínico de EP se ha utilizado como argumento en contra de la etiología hereditaria (Wirdefeldt, 2004; Tanner, 1999), pero estudios con PET en fases subclínicas de la enfermedad han observado que no existe tal discordancia en los gemelos monocigóticos y sí en los dicigóticos (Laihinén, 2000; Burn, 1992).

Hasta el momento 13 locis (se han descrito hasta el PARK13) han sido relacionados con la enfermedad de Parkinson familiar o hereditaria y se conocen 9 genes con mutaciones (Biskup, 2008). Aunque una revisión exhaustiva excede el motivo de esta tesis vamos a revisar brevemente las características de la EP asociada a la mutación de algunas de las proteínas que hasta el momento se han identificado<sup>3</sup>:

- **alfa-sinucleína:** Tres mutaciones (A53T, A30P, E46K) y la sobreexpresión, producen EP (Polymeropoulos, 1997). Es de herencia autosómica dominante y se encuentra en el cromosoma 4. La alfasinucleína es un componente fundamental de los cuerpos de Lewy en la enfermedad de Parkinson esporádica (Klein, 2007). Es una proteína presináptica. Se ha hipotetizado que su tendencia a plegarse erróneamente y a formar fibrillas es lo que origina su neurotoxicidad (Hoffer, 2005).
- **parkina:** La mutación origina una pérdida de función del gen. Se encuentra en el cromosoma 6 y es de herencia autosómica recesiva. Produce parkinsonismo juvenil, y los heterocigóticos pueden presentar parkinsonismo de inicio tardío (Wang, 2008). No se asocia patológicamente a cuerpos de Lewy, pero sí a una disfunción dopaminérgica de la sustancia negra. La función de esta proteína es

---

<sup>3</sup> Una revisión actual y muy práctica de los parkinsonismos genéticos se puede encontrar en Gasser, 2008

una ligasa de ubiquitina E3, un componente del sistema ubiquitina-proteasoma (Lücking, 2000).

- **hidrolasa C-terminal de ubiquitina L1:** La mutación 193 M se ha relacionado con la EP en una sólo familia alemana. Esta proteína está implicada en el reciclado de ubiquitina vinculado a proteínas mal plegadas tras su degradación por el proteosoma. La asociación con la EP está en discusión y es de herencia autosómica dominante (Hutter, 2008).
- **PINK-1:** La mutación produce una pérdida de función de la proteína. Se hereda de forma autosómica recesiva. Codifica una proteína mitocondrial tipo cinasa inducida por PTEN (Dodson, 2007). Los estudios apuntan a que esta disfunción produce una vulnerabilidad mayor de las neuronas dopaminérgicas a las agresiones (Kumazawa, 2008).
- **DJ-1:** Es una proteína multifuncional homodimérica que se expresa en todos los tejidos humanos, incluidos el cerebro. Las mutaciones identificadas producen una disfunción proteica (Healy, 2004) y es de herencia autosómica recesiva. Las células portadoras de la mutación son más vulnerables a las agresiones. La DJ-1 natural funciona como chaperona dependiente de la oxirreducción, que en respuesta al estrés oxidativo intracelular se activa para ayudar a la célula a enfrentarse a una cantidad creciente de proteínas mal plegadas y dañadas por la oxidación (Zhang, 2005).
- **LRRK2-Dardarina:** Es una proteína cinasa de repetición rica en leucina 2, denominada dardarina. Representa el 5% de todos los casos familiares de EP, por lo tanto es la forma hereditaria más frecuente en este momento (Berg, 2005). Además este gen es el responsable del 1-2% de los casos esporádicos de EP típico

de inicio tardío (Zimprich, 2004). Es de herencia autosómica recesiva. Se cree que forma parte de un complejo multiproteico y se ha asociado a la familia de proteínas Ras/GTPasa multifuncionales, denominadas ROC. Neuropatológicamente la enfermedad de Parkinson en pacientes con mutación en esta proteína es muy variable (Healy, 2008).

### **1.3.2 Fisiopatología: Cambios moleculares**

Durante la década del cerebro son muchos los avances realizados en el conocimiento de los procesos que llevan a la muerte celular en la EP pero también han sido muchos los interrogantes generados. Sabemos que la enfermedad de Parkinson puede ser consecuencia de varias mutaciones pero también reconocemos fenotipos clínicos diferentes en la enfermedad de Parkinson esporádica. Aunque la red de cambios intracelulares, bioquímicos y moleculares que producen la disfunción en la enfermedad de Parkinson está todavía por definir, existen indicios de que el sistema ubiquitina-proteosoma (SUP)<sup>4</sup> desempeña un papel fundamental (Lim, 2007). Pero múltiples estudios muestran que hay otros factores responsables implicados como son la disfunción mitocondrial, estrés oxidativo e inflamación (Olanow, 2007). El por qué no participan estos factores en todos los casos de EP sigue siendo una incógnita. El estudio intensivo de las formas genética de la EP nos ayuda y ha ayudado a clarificar estos mecanismos neurodegenerativos implicados en la EP (Riess, 2006).

La conjunción del plegamiento erróneo y la agregación de proteínas (Olanow, 2006), unido a la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo (Schapira, 2008), con inclusión de las especies tóxicas generadas del metabolismo intracelular de la dopamina

---

<sup>4</sup> Este sistema es el encargado de degradar las proteínas que no se estructuran adecuadamente.



como protagonistas, parece ser la clave del proceso conlleva a la muerte celular en la EP.

Se ha denominado estrés proteolítico a la saturación del SUP secundario a la incapacidad de degradar la excesiva producción de proteínas mal plegadas o a una disfunción primaria de este sistema que produciría el mismo efecto. Este estrés proteolítico llevaría a la acumulación anormal de estas proteínas mal plegadas que produciría una disfunción celular y la muerte celular por apoptosis (McNaught, 2006). Esta teoría es apoyada por recientes comprobaciones en los modelos genéticos de EP (Vila, 2004): a) La mutación de alfa-sinucleína y DJ-1 produce un defecto en el plegamiento de estas proteínas lo que podría llevar a una agregación tóxica de estas al sobrepasar la capacidad de las vías de degradación de ubiquitin dependientes y lisosómica; b) la mutación de parkina y UCH-L1 produce una pérdida de su función y como pertenecen al SUP ya no ejercen su función de ligasa a la ubiquitina, con lo que altera la capacidad de la maquinaria celular de detectar y degradar las proteínas mal plegadas; c) las mutaciones de DJ-1 alteran su actividad chaperona, perturbando el replegamiento de las proteínas dañadas, o el marcado y la liberación de tales proteínas para su degradación.

No es una sorpresa que en la fisiopatogenia de la EP esté implicada la acumulación anormal de proteínas, pues los cuerpos de Lewy son un marcador patogénico de esta enfermedad. A pesar de ello, el papel fisiopatogénico de estos agregados proteicos intraneuronales no está aclarado. Debido a la constante presencia de proteínas del complejo ubiquitin-proteosoma en su composición, estos pueden representar un mecanismo celular de defensa ante la presencia de un exceso de proteínas anormales o bien puede que secuestren además proteínas necesarias para la

supervivencia celular alterando así el funcionamiento fisiológico de las neuronas. Se cree que su presencia puede producir un daño celular directo, probablemente mediante deformación celular o interferencia en el tráfico intracelular (Braak, 2008).

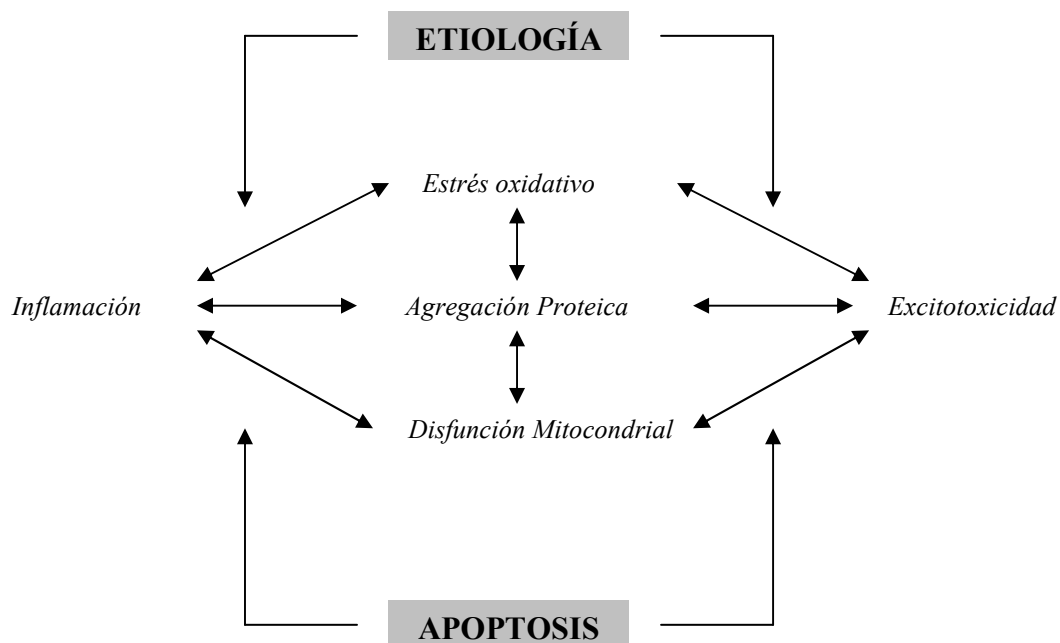
El estrés oxidativo fue el primer factor patogénico considerado como causante de la degeneración de neuronas dopaminérgicas en la EP. Inicialmente a raíz de los hallazgos encontrados en autopsias de pacientes, este se atribuyó a la generación de especies reactivas al oxígeno generadas del metabolismo de la dopamina (Jenner, 1996). En este mismo sentido la disfunción mitocondrial también ha sido implicada, aunque los estudios en humanos son contradictorios. La disfunción mitocondrial produce un incremento de los radicales libres, esto favorece el daño de proteínas, lípidos y DNA en la SNc de pacientes con EP. El estudio de la cadena respiratoria en la SNc en pacientes, sólo ha encontrado un déficit del complejo I del 35% en los pacientes respecto a controles (Schapira, 1989), y hasta el momento no se han encontrado mutaciones del genoma mitocondrial causantes per se de EP. En cambio en los modelos de las formas genéticas de DJ1 y PINK 1, proteínas relacionadas con la función mitocondrial, se observa una capacidad reducida de eliminar las especies reactivas de oxígeno por parte de la cadena respiratoria mitocondrial lo que favorecería la saturación del SUP (Schapira, 2008).

Los fenómenos inflamatorios también se han implicado últimamente en la neurodegeneración de la EP. Estudios inmunohistoquímicos han demostrado activación de la microglía, aumento de la expresión de citoquinas y regulación al alza de los factores asociados a la inflamación en el estriado y LCR de pacientes con EP (Hartmann, 2003). La neuroinflamación no inicia la neurodegeneración pero puede favorecer su progresión al estimular el empeoramiento de los síntomas de la enfermedad, pues los

componentes de esta, entre otros efectos, ponen en marcha las vías de señalización intracelulares que pueden acabar accionando la maquinaria de la muerte celular programada (Whitton, 2007).

Finalmente hay un quinto factor que ha sido implicado en la patogénesis de la EP, la excitotoxicidad. Se define como tal el incremento del calcio libre intracelular, que produce una disfunción mitocondrial y un aumento de los radicales libres como consecuencia de una alteración del receptor glutamatérgico NMDA. Este produce una desinhibición glutamatérgica que tiene como resultado una depleción dopaminérgica de la SNc.

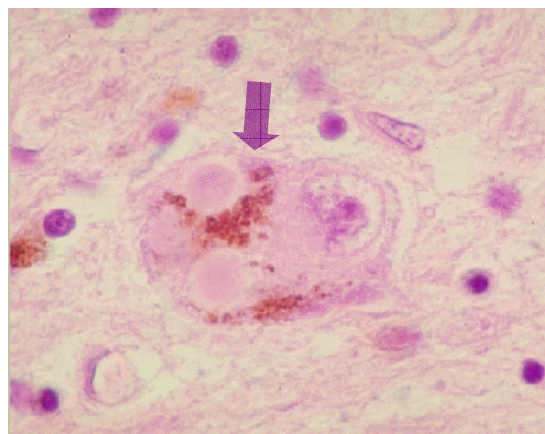
A raíz de estas observaciones podemos concluir que tanto la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo, el estrés proteico, la excitotoxicidad y la neuroinflamación están íntimamente conectados entre sí en esta cascada patogénica que finalmente conlleva a la neurodegeneración de la EP esporádica (Fukui, 2008).



**Figura 3:** Esquema ilustrativo de los factores implicados en la patogénesis de la EP.  
*Modificado de Olanow, 2007.*

### **1.3.3 Anatomía patológica: Cambios estructurales.**

El marcador patogénico más específico de la EP es la lesión de la sustancia negra pars compacta, en la que hay una pérdida de neuronas neuromelanínicas y gliosis. El diagnóstico anatomopatológico de la EP esporádica requiere la existencia de unos cuerpos inclusión llamados cuerpos de Lewy (Jellinger, 2008). Están constituidos mayoritariamente por agregados de una proteína presináptica, alfa-sinucleína. Además de esta también contienen neurofilamentos fosforilados, ubiquitina, heat shock protein, hierro y lípidos. Estas inclusiones están presentes en neuronas, axones y glía, y no sólo presentes de forma difusa por todo el sistema nervioso central sino también en el sistema nervioso periférico y autonómico (Orimo, 2008) indicando que la EP esporádica es una enfermedad neurodegenerativa multisistémica (Jellinger, 2007). La implicación patológica de las zonas no dopaminérgicas como el locus coeruleus, núcleo del rafe, proyecciones colinérgicas de la sustancia innominada y otras áreas son el sustrato patológico de los síntomas no motores de la EP esporádica (Braak, 2006).

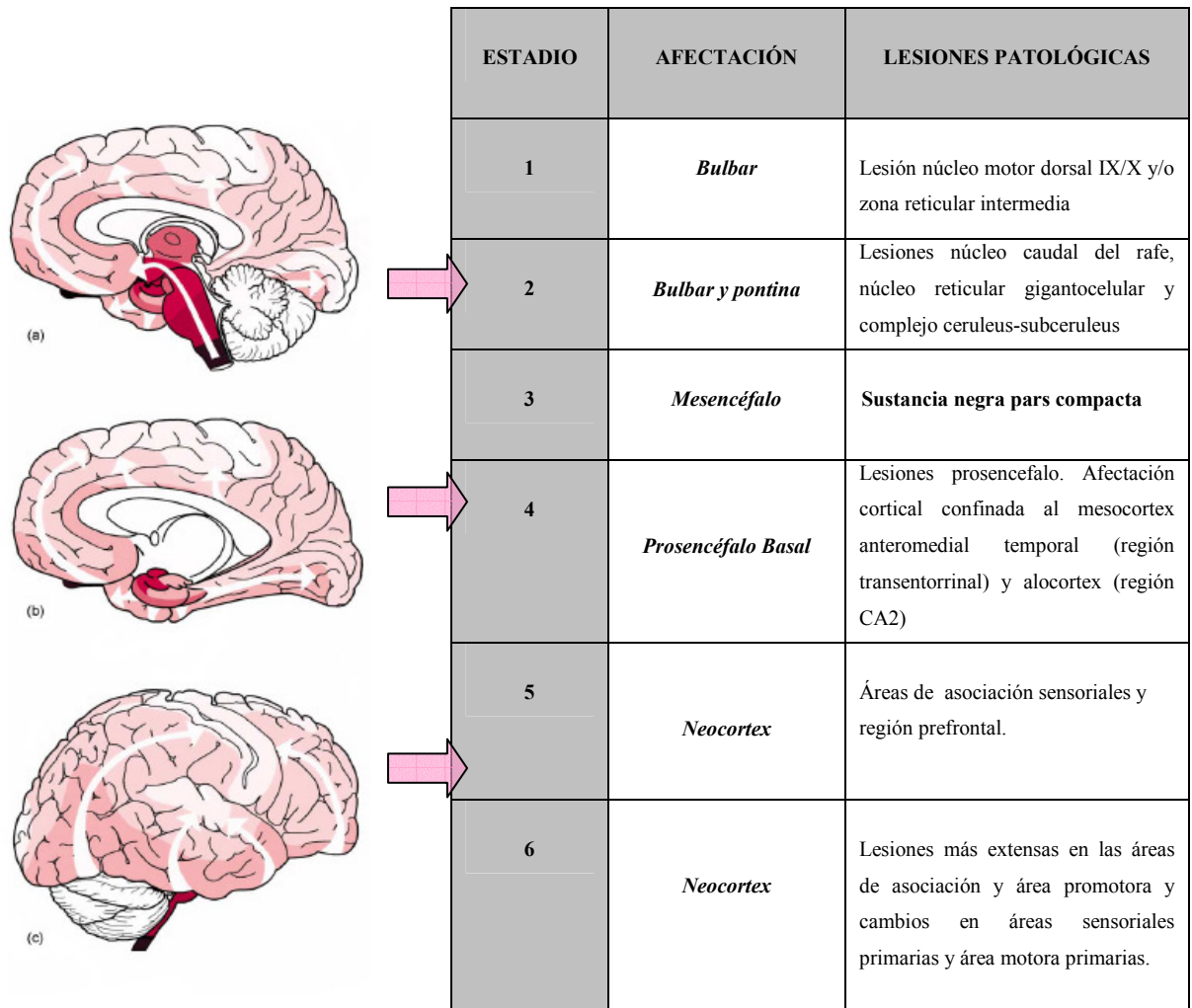


**Figura 4:** Cuerpos de Lewy. *Los cuerpos de Lewy son estructuras eosinofílicas localizadas en el citoplasma de las neuronas. Son circulares y tienen un núcleo proteínico denso rodeado de un halo periférico.*

Estudios realizados en grandes series de autopsias y que han analizado la distribución temporal por inmunohistoquímica de la alfa-sinucleína en el cerebro de pacientes con EP esporádica y controles, han servido para proponer varias clasificaciones que permiten ordenar morfológicamente y temporalmente el proceso patológico de la EP (Leverenz, 2008). Estas clasificaciones patológicas se han correlacionado con el estadio clínico de los pacientes, aunque este paralelismo está actualmente sujeto a reevaluación. Los estudios más completos y pioneros al respecto fueron los realizados por Braak y Braak (2002). En la propuesta por este autor, el proceso neurodegenerativo comienza en el núcleo dorsal motor del glosofaríngeo, nervio vago y núcleo olfatorio anterior, y desde ahí, se extienden al resto de las zonas afectadas en la EP. Braak (2002) propone 6 estadios de evolución de las lesiones patológicas de la EP (Tabla 1). En esta, la afectación del sistema dopaminérgico no ocurre hasta el estadio 3, por lo tanto en la enfermedad de Parkinson cuando aparece la clínica motora que define el parkinsonismo, ya desde el punto de vista patológico la enfermedad estaría en los tres últimos estadios de la clasificación de Braak (4-6). Este hallazgo muestra que los síntomas y signos clínicos utilizados para el diagnóstico de parkinsonismo reflejan una parte muy restringida y avanzada de la enfermedad de Parkinson (Braak, 2003). Aunque estos sistemas de clasificación son incompletos nos servirán como punto de partida para estudios que nos permitirán aclarar el papel fisiopatogénico de los hallazgos encontrados.

Los últimos datos aportados a la literatura apoyan que la concentración de cuerpos de Lewy, o en su defecto de sinucleinopatía, no se correlaciona con la gravedad clínica de los pacientes. Además los cuerpos de Lewy también están presentes incluso

en pacientes asintomáticos y no representan un marcador diferenciador entre la EP y la demencia por cuerpos de Lewy (Jellinger, 2008).



ESTADIO	AFECTACIÓN	LESIONES PATOLÓGICAS
1	<i>Bulbar</i>	Lesión núcleo motor dorsal IX/X y/o zona reticular intermedia
2	<i>Bulbar y pontina</i>	Lesiones núcleo caudal del rafe, núcleo reticular gigantocelular y complejo ceruleus-subceruleus
3	<i>Mesencéfalo</i>	<b>Sustancia negra pars compacta</b>
4	<i>Prosencéfalo Basal</i>	Lesiones prosencefalo. Afectación cortical confinada al mesocortex anteromedial temporal (región transentorrinal) y allocortex (región CA2)
5	<i>Neocortex</i>	Áreas de asociación sensoriales y región prefrontal.
6	<i>Neocortex</i>	Lesiones más extensas en las áreas de asociación y área promotora y cambios en áreas sensoriales primarias y área motora primarias.

**Tabla 1:** Estadios anatomopatológicos en la Enfermedad de Parkinson.

*Tomado y adaptado de Braak et al. 2003. Cada estadio evolutivo incluye los hallazgos patológicos de los estadios previos.*

## **1.4 Epidemiología, clínica y diagnóstico**

### **1.4.1 Epidemiología**

Las estimaciones de prevalencia e incidencia en la EP varían en función de la distinta metodología utilizada en los estudios, lo que dificulta su comparación. Estas diferencias aparte de reflejar en gran parte las disparidades, en ocasiones muy notables, de la metodología, también podrían indicar diferencias reales en la incidencia y prevalencia de la EP debidas a diferencias genéticas o a diferencias en las exposiciones ambientales. Los criterios diagnósticos estrictos infraestiman los resultados obtenidos y se considera un factor importante en la disparidad de resultados encontrados (de Rijk, 1997a). Tanto los estudios de prevalencia, realizados en bases de datos de unidades de referencia que infraestiman los resultados, como los estudios puerta a puerta, que sólo identifican el 24-42% del total, hacen que el diseño epidemiológico en el estudio de la prevalencia de la EP sea muy complejo (Clavería, 2002). Por ello las cifras de incidencia en la EP, reflejan mejor el riesgo de sufrir EP, que las de prevalencia. La incidencia en la EP no se ve afectada por la mortalidad, pero para obtener resultados fiables son necesarias cohortes prospectivas a largo plazo lo que supone una inversión y coste muy elevado (de Lau, 2006).

La enfermedad de Parkinson supone el 80% de todos los parkinsonismos. La prevalencia de la EP en países industrializados se considera en torno al 0,3% de la población general y sobre el 1% en el subgrupo de más de 60 años (de Rijk, 2000; de Rijk, 1997). Los escasos estudios (Okubadejo, 2006) que han analizado la prevalencia en función de la raza encuentran que es menos frecuente en negros y asiáticos que en blancos, aunque la diferencia puede ser debida a una variabilidad en la supervivencia y

la accesibilidad médica, más que a una diferencia étnica real (Van Den Eeden, 2003). La enfermedad es más prevalente después de los 50 y su frecuencia aumenta con la edad hasta afectar aproximadamente al 2% de las personas mayores de 65 años. En los estratos más altos de edad llega a alcanzar porcentajes del 4% (Bergareche, 2004).

Se ha identificado en algunos estudios una ligera predominancia del sexo masculino entre los pacientes con enfermedad de Parkinson. Aunque son pocos los estudios que han estudiado esta diferencia, un estudio italiano de cohortes prospectivo (Baldereschi, 2000) en una población de 65 a 84 años, también reveló un incremento de 2,13 veces el riesgo de EP en los varones en comparación con las mujeres, hecho que ha supuesto proponer un papel protector de los estrógenos en las mujeres.

La incidencia publicada de la EP varía entre el 8-18 por 100.000 personas año (de Lau, 2004). La edad de inicio inferior a 30 años es muy rara y, con frecuencia, sugiere una forma hereditaria de la enfermedad. Se observa un claro aumento de la incidencia a partir de los 60 años. En algunos estudios se observa un sesgo de incidencia a la baja en edades muy altas probablemente por la comorbilidad y pérdida de seguimiento de los pacientes (Benito-Leon, 2004). También en este tipo de estudios se observa una mayor incidencia de EP en varones. Algunos estudios habían observado más riesgo de EP en aquellos pacientes nacidos en primavera, pero recientemente un estudio canadiense en 8168 pacientes no ha encontrado relación entre la fecha de nacimiento y el riesgo de padecer EP (Postuma, 2007)

En un estudio epidemiológico longitudinal realizado en Minnesota (Bower, 1999), en el que se revisaron de forma detallada las historias clínicas, la incidencia anual de parkinsonismo fue de 12 por 100.000 en el grupo de edad de 50-99 años y aumentó de 0,8 en el grupo de 0-29 años a 304,8 en el grupo de 80-99 años. La edad de



comienzo en el 10% de los casos familiares, es más temprana que en los pacientes con enfermedad esporádica.

En un estudio europeo se ha observado que la esperanza de vida en los parkinsonianos es menor que en la población general sobre todo en aquellos de inicio precoz (Ishiara, 2007). La mortalidad en estos pacientes también es mayor que la población general y es directamente proporcional a la duración de la enfermedad (Chen, 2007).

#### **1.4.2 Clínica y Diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson**

La enfermedad de Parkinson tiene 4 signos clínicos cardinales: temblor de reposo, acinesia, rigidez y alteración de los reflejos posturales. Además, la postura flexionada (camptocornia) y los bloqueos de la marcha han sido incluidos clásicamente entre los síntomas y signos más característicos de la EP. Con la evolución de la enfermedad aparecen otros síntomas como voz hipotónica y bradicinesia generalizada así como micrografía, sialorrea, disfagia y deformidades estriatales (Lang, 2007). La enfermedad tiene un inicio y progresión graduales. El trastorno permanece asimétrico durante la mayoría del curso de la enfermedad (Jankovic, 2008). En el momento en que los pacientes manifiestan los síntomas se han perdido aproximadamente el 60% de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y se ha reducido en un 80% el contenido estriatal de dopamina.

Con el avance en el conocimiento de la fisiopatología de la EP el concepto clínico de la EP también está cambiando. Ahora sabemos que la enfermedad de Parkinson es una enfermedad multisistema y que los síntomas que aparecen en la enfermedad son más que un síndrome motor clásico. Muchos de los síntomas no

motores de la EP preceden al debut motor de la enfermedad y el diagnóstico precoz basados en estos síntomas es un reto en la actualidad para poder aplicar posibles tratamientos neuroprotectores (Poewe, 2008). Por lo tanto, hoy día se acepta que el inicio de la enfermedad precede a la expresión de las manifestaciones motoras, según los estudios con PET y SPECT, en 4,5 años aproximadamente (Woters, 2000).

Son síntomas no motores de la EP las alteraciones cognitivo-conductuales, los trastornos del sueño, los síntomas sensitivos (anosmia y dolor) y los síntomas autonómicos (disfunción urogenital, estreñimiento e hipotensión ortostática) (Ziemssen, 2007). Los síntomas no motores de la EP constituyen a largo plazo según el estudio multicéntrico longitudinal llevado a cabo en Sydney los problemas más prevalentes e incapacitantes de la enfermedad (Hely, 2008; Hely, 2005). De ellos, preceden al debut motor y se consideran síntomas precoces en la enfermedad de Parkinson la anosmia, el estreñimiento, los trastornos del sueño REM y la depresión, como consecuencia de la degeneración precoz de otros sistemas dopaminérgicos, tubérculo olfativo y núcleos del tronco (locus ceruleus, núcleos del rafe y el núcleo basal de Meynert) según el modelo de Braak (Tolosa, 2007).

Debido a que el tema de estudio de esta tesis está centrado en los cambios cognitivos, psiquiátricos y conductuales de estos pacientes vamos a hacer una breve revisión del tema, aunque más adelante abordaremos el tema con más detalle. En la EP se han descrito trastornos del estado de ánimo, disfunción cognitiva y trastornos del comportamiento complejos. En un estudio realizado por Aarsland (2007) en que se estudió la frecuencia de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con EP, se observó que existe una proporción importante de pacientes que tienen depresión (58%), apatía (54%), ansiedad (49%) y alucinaciones (44%). Estos síntomas son más prevalentes en

pacientes con demencia y clínica motora más avanzada. Un estudio reciente publicado por un grupo español (Kulisevsky, 2008) obtiene unas cifras más elevadas en pacientes con EP y sin demencia: depresión (70%), ansiedad (69%), apatía (48%) e irritabilidad (47%). Característicamente los pacientes con EP padecen conductas obsesivo-compulsivas y trastornos de control de impulsos, tal como antojos por cosas dulces, tendencia a los atracones de comida, búsquedas compulsivas, hipersexualidad, ludopatía, punding o tendencia a realizar repetitivamente manualidades (Weintraub, 2006). Aunque el trastorno del control de impulsos ha sido atribuido a una disregulación dopaminérgica, fundamentalmente asociado al uso de fármacos dopaminérgicos, el mecanismo todavía no está claramente establecido (Stamey, 2008).

A continuación vamos a revisar brevemente los síntomas neuropsiquiátricos distintos de la apatía (la trataremos más adelante en el capítulo 3), más frecuentes en la enfermedad de Parkinson:

- *Alteraciones del ánimo:* La prevalencia media de depresión en la EP está en torno al 40% de los pacientes, con un intervalo de entre el 35-70% de los pacientes (Shrag, 2008). En un estudio comunitario utilizando criterios diagnósticos formales encontraron una frecuencia de depresión mayor en el 13% de los parkinsonianos dementes comparado con el 9% de los no dementes (Aarsland, 2001). Aunque algunos de los síntomas depresivos de la EP pueden surgir como una reacción al primer diagnóstico, el consenso es que las alteraciones específicas de la EP con degeneración de los sistemas monoaminérgicos son responsables de este síntoma. Es probable por consiguiente, que la depresión en la EP, sea consecuencia de la hipoactividad de las áreas corticales orbitofrontal y límbica que aparece en estos

pacientes como consecuencia de la denervación corticolímbica noradrenérgica y serotoninérgica (pérdida celular núcleo del rafe y locus coeruleus).

Los trastornos de ansiedad ocurren en frecuencia similar a la depresión tanto en pacientes dementes como no dementes.

- *Psicosis*: Estudios realizados en la EP observan una incidencia de psicosis y alucinaciones en el 17% de los pacientes y una prevalencia de alucinaciones en el 40% (Fenelon et al., 2000) llegando hasta el 45-60% en pacientes con demencia (Aarsland, 2007). El desarrollo de reacciones psicóticas precoces con el tratamiento dopaminérgico de la EP se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollo posterior de deterioro cognitivo y demencia. Es más frecuente en pacientes en tratamiento con agonistas dopaminérgicos. El tipo de reacciones psicóticas en estos pacientes varían desde sensaciones de presencia o movimiento e ilusiones visuales hasta alucinaciones visuales complejas, delirios y psicosis alucinatorias complejas. Las alucinaciones visuales son las más frecuentes en estos pacientes y son de predominio vespertino y nocturno (Fenelon, 2005).
- *Disfunción cognitiva y demencia*: Incluso en fases incipientes de la enfermedad se observan en los pacientes con enfermedad de Parkinson deterioro cognitivo. El patrón de disfunción cognitivo en la EPI incluye alteraciones en los siguientes dominios: atención, memoria, alteración visuo-espacial, praxias constructivas y disfunción ejecutiva. La prevalencia media de demencia en los pacientes con EP está en torno al 30% y la incidencia es de 4 a 6 veces superior que los controles (Emre, 2007). La incidencia de demencia en los enfermos con EPI es 4-6 veces mayor que la población de su misma edad. En un estudio prospectivo realizado en Australia (Hely, 2008) en 149 pacientes con EP, de los cuales un tercio

sobrevivieron hasta 15-18 años, han observado que el 83% de los pacientes cumplían criterios clínicos de demencia. Los principales factores de riesgo asociados a demencia son la edad, la severidad del parkinsonismo en particular la rigidez, la inestabilidad postural, y las alteraciones de la marcha y deterioro cognitivo al inicio de la enfermedad.

En el año 2007 un panel de expertos se reunió y desarrolló mediante consenso unas recomendaciones de exploración neuropsicológica en la enfermedad de Parkinson (Dubois, 2007) y unos criterios clínicos diagnósticos de demencia asociada a la enfermedad de Parkinson (Emred, 2007). En la tabla 2 detallamos los criterios diagnósticos de la demencia asociada a la Enfermedad de Parkinson, que utilizaremos en el desarrollo de este trabajo.

La evaluación motora de los pacientes con EP es muy importante para el seguimiento clínico y los estudios de investigación. Por ello, un gran número de escalas han sido desarrolladas para la evaluación motora y la discapacidad en la enfermedad de Parkinson, pero muchas de ellas no han sido adecuadamente validadas. La escala de Hoehn y Yahr es frecuentemente usada para comparar grupos de pacientes y obtener una información grosera de la evolución de la enfermedad, se puntúa de 0 (no signos de enfermedad) a 5 (paciente encamado o limitado a silla de ruedas) (Hoehn and Yahr, 1967). La escala más utilizada para la evaluación de la discapacidad y deterioro del paciente parkinsoniano es la UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) (Goetz, 2007). Los diversos estudios que han utilizada esta escala para el seguimiento clínico de los pacientes, apuntan a un curso no lineal de la enfermedad y a un ritmo de deterioro variable y más rápido en las fases iniciales de la enfermedad y en pacientes con

alteración de los reflejos posturales. En un estudio prospectivo (Jankovic, 2001) de 297 con EPI seguidos durante 3 años, encontraron que la velocidad de deterioro en el UPDRS total es de 1,34 puntos en los pacientes valorados en ON y 1,58 puntos en los valorados en OFF. Los pacientes mayores y con alteración de los reflejos posturales tienen más deterioro que los jóvenes y los pacientes con formas tremóricas de EPI. Los pacientes más jóvenes tienen más propensión de desarrollar discinesias que los demás. En otro estudio prospectivo (Schrag, 2007) de 145 pacientes seguidos durante un año y en 125 pacientes seguidos 4 años, encuentran una media de deterioro motor de 2,4-7,4%. Otras escalas desarrolladas para la enfermedad de Parkinson son aquellas que evalúan calidad de vida y síntomas cognitivo-conductuales<sup>5</sup>.

Como hemos comentado la enfermedad de Parkinson es de diagnóstico clínico y no hay técnicas diagnósticas definitivas. El gold Standard diagnóstico histórico, ha sido el hallazgo patológico de Cuerpos de Lewy en la autopsia. En la práctica clínica el diagnóstico está basado en la presencia de una combinación de características motoras cardinales asociado a una síntomas de exclusión y en la respuesta a la L-Dopa. Las técnicas de neuroimagen nos ayudan al diagnóstico diferencial con otros parkinsonismos (Tolosa, 2006).

Han sido publicados dos criterios diagnósticos, los de la UK Parkinson's Disease Society Brain Bank, los más usados y los utilizados en esta tesis, y otros por la Nacional Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (Gelb, 2001). La fiabilidad y validez de estos criterios no está claramente establecida (de Rijk, 1997). En un estudio de 100 pacientes con EPI con diagnóstico clínico usando los criterios del UK Brain Bank a los que se realizó autopsia encontraron que sólo el 76% cumplían criterios

---

<sup>5</sup> Las escalas para la evaluación cognitiva en este trabajo serán detalladas en la metodología.

patológicos den EPI; en cambio, mejoró el resultado al 82% cuando se aplicaban estos criterios de forma prospectiva (Hughes, 2001). En otro estudio de pacientes examinados por neurólogos la concordancia con el diagnóstico patológico usando estos mismos criterios era del 91-92% (Hughes, 1992). El error de diagnóstico más frecuente ocurre al confundir la EP con temblor esencial, enfermedad de Alzheimer y parkinsonismos vasculares principalmente (Shrag, 2002).

**Tabla 2:** Criterios UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (Hughes, 1992)

<b>Diagnóstico Clínico de la Enfermedad de Parkinson</b> (Criterios diagnósticos de la UK Parkinson's Disease Society Brain Bank)
<p><b>Paso 1: Diagnóstico del síndrome parkinsoniano</b></p> <p>Bradicinesia (lentitud para iniciar el movimiento voluntario, con reducción progresiva en la velocidad y amplitud de actividades repetitivas)</p> <p>Al menos una de las siguientes manifestaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Rigidez muscular</li><li>Temblor de reposo</li><li>Inestabilidad postural no causada por disfunción primaria visual, vestibular, cerebelosa o propioceptiva</li></ul>
<p><b>Paso 2: Criterios de exclusión para enfermedad de Parkinson</b></p> <p>Parkinsonismo debido a causas identificables, como: ACV, encefalitis, exposición a drogas, hidrocefalia o tumores</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Crisis óculogiras</li><li>Remisiones sostenidas</li><li>Parálisis supranuclear de la mirada</li><li>Signos cerebelosos</li><li>Insuficiencia autonómica grave inicial</li><li>Demencia grave inicial</li></ul>
<p><b>Paso 3: Criterios de apoyo para enfermedad de Parkinson</b></p> <p>(Se requieren 3 o más criterios para EP definida)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Inicio unilateral</li><li>Temblor de reposo</li><li>Signos y síntomas progresivos</li><li>Afección asimétrica persistente al comienzo</li><li>Reacción inicial excelente a L-Dopa, con persistencia por más de 5 años</li><li>Discinesia inducida por L-Dopa</li><li>Evolución clínica mayor de 10 años</li></ul>

## **2.GANGLIOS BASALES: ANATOMÍA Y ORGANIZACIÓN FUNCIONAL**

### **2.1 Anatomía de los ganglios basales**

Los ganglios de la base están constituidos por un conjunto de núcleos que son: el neostriado (caudado y putamen), globo pálido interno (GPi) y externo (GPe), núcleo subtalámico (NST) y sustancia negra (SN) (pars compacta y pars reticulata).

El estriado y el núcleo subtalámico son los núcleos aferentes de los ganglios basales. Las proyecciones aferentes sobre los ganglios basales proceden del cortex cerebral (ipsi y contralateral), los núcleos intralaminares del tálamo (centromediano y parafascicular), el núcleo dorsal del rafe y la amígdala. El 85% de las proyecciones aferentes las constituyen las que proceden del cortex y del tálamo, y son glutamatérgicas.

El GPi y la sustancia negra pars reticulata son los principales núcleos eferentes de los ganglios de la base. Las eferencias de los ganglios basales se dirigen principalmente hacia el cortex (vía tálamo) y núcleos de tronco (Colículo superior, Núcleo pedúnculo pontino y Formación reticular parvicelular). Aunque clásicamente se ha destacado que las principales aferencias del GPi y SNr son preferentemente hacia el sistema talamocortical, existe una creciente evidencia de que las vías descendentes, principalmente hacia la zona incerta y el núcleo pedunculopontino, son claves en la fisiopatología de los trastornos del movimiento. El núcleo pedunculopontino en concreto, parece jugar un papel importante en la alteración de los reflejos posturales y acinesia de la enfermedad de Parkinson.

El estriado está constituido por dos tipos de neuronas: espinosas de mediano-tamaño y no espinosas (Fisone, 2007). El 95% de las neuronas del estriado son



neuronas espinosas de mediano tamaño. Las neuronas espinosas son neuronas de proyección e interneuronas. Las cabezas de las dendritas de estas neuronas son las zonas de contacto de las aferencias glutamatérgicas. En estas neuronas el principal neurotransmisor es el GABA (Wilson, 2007), pero además contienen otros neuropéptidos, tales como sustancia P, encefalina, dinorfina y neurotensina. Hay dos tipos principales de neuronas espinosas de mediano tamaño que se clasifican en función del receptor dopaminérgico: neuronas con receptores D2 de la dopamina y encefalina, que proyectan sobre la parte externa del globo pálido externo; y neuronas con receptores D1 de la dopamina y dinorfina, que proyectan sobre la pars reticulata de la sustancia negra y parte interna del globo pálido interno. El segundo tipo de neuronas del estriado, las neuronas no espinosas, constituyen el 4% del total. Son interneuronas de axón corto y son gabaérgicas. El resto de neuronas que completan el total de neuronas del estriado son interneuronas colinérgicas (Nakano, 2000).

La mayoría de las neuronas de los restantes núcleos de los ganglios basales son gabaérgicas, por lo tanto, todas las aferencias y eferencias entre los distintos núcleos de los ganglios basales son gabaérgicas. La excepción la suponen las proyecciones procedentes del núcleo subtalámico y las proyecciones talomocorticales que son glutamatérgicas, y las de la sustancia negra pars compacta que son dopaminérgicas. Las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra sinaptan con las neuronas espinosas del estriado, las no espinosas y colinérgicas.

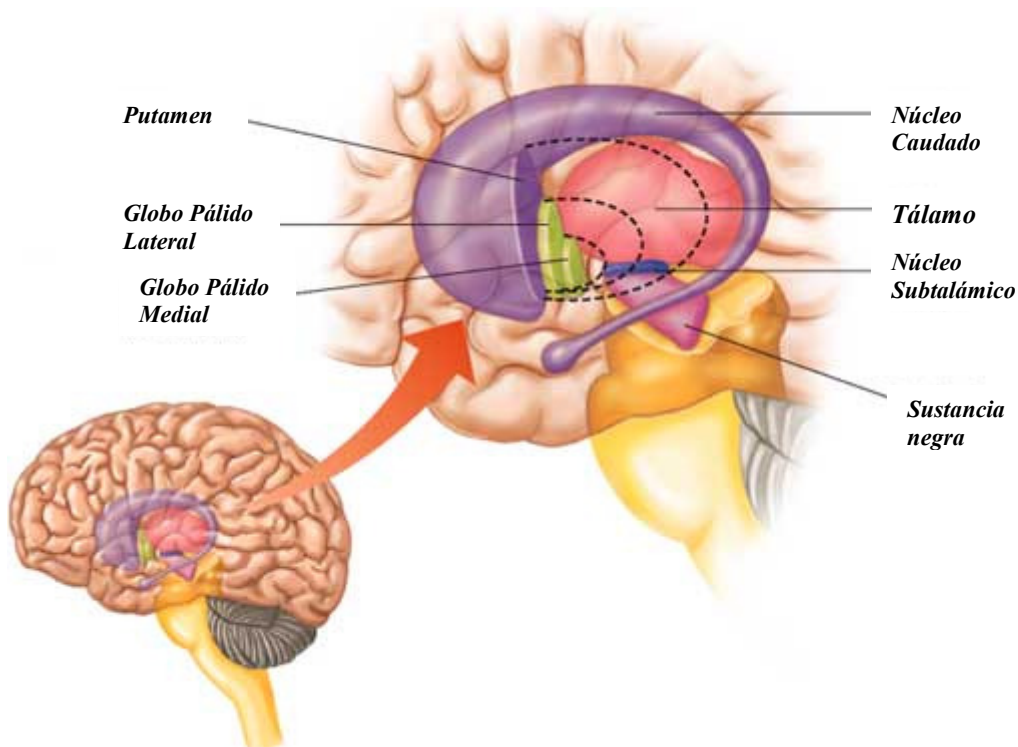
Las proyecciones gabaérgicas son inhibitoras, las glutamatérgicas y las dopaminérgicas son inhibitoras o excitatorias dependiendo del receptor estimulado. Las aferencias corticales recibidas en el estriado son transmitidas por las neuronas

gabaérgicas y esta transmisión es modulada por las aferencias dopaminérgicas que llegan al estriado desde la sustancia negra (Chan, 2005).

Otros neurotransmisores implicados en los circuitos de los ganglios basales con otras estructuras cerebrales son: noradrenalina (aferencias del locus ceruleus al estriado y NST) y serotonina (aferencias del núcleo del rafe al estriado y NST)<sup>6</sup>.

## 2.2 Organización funcional de los ganglios basales

En los últimos 20 años, además de la investigación en la organización en los circuitos cortico-subcorticales, se han clarificado muchos aspectos de las conexiones internas y externas de los ganglios basales



**Figura 5:** Anatomía de los ganglios de la base. *El estriado está compuesto por caudado y pálido.*

<sup>6</sup> Para una revisión más exhaustiva de la anatomía del estriado ver Nakano, 2000.

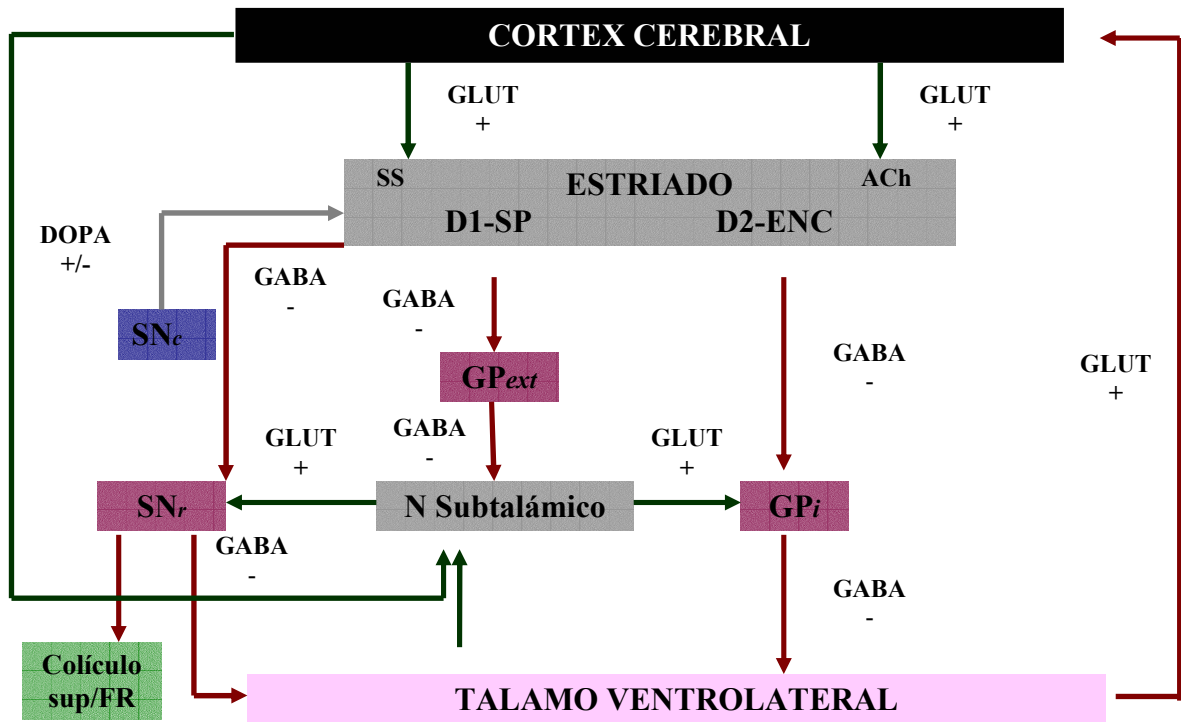
Los modelos clásicos de las conexiones corteza-ganglios basales-corteza se han dividido en tres circuitos o vías:

- **Vía directa:** Conexión monosináptica entre los núcleos aferentes (estriado) y los núcleos eferentes (GPi y SNr). Las neuronas del estriado implicadas son las neuronas espinosas de mediano tamaño que expresan receptores D1 y sustancia P.

- **Vía indirecta:** Conexión polisináptica, a través de las sinapsis intermedias en el GPe y Núcleo subtalámico, entre sistemas aferentes y eferentes de los ganglios basales. Las neuronas implicadas son las neuronas espinosas de mediano tamaño que expresan receptores D2 y encefalina. El globo pálido externo no sólo tiene la función de transmitir sinapsis, sino que realiza una selección espaciotemporal de las sinapsis que reciben o de la información que procesan los ganglios de la base (Kita, 2007).

- **Vía hiperdirecta:** Es aquella que regula los ganglios basales desde las aferencias corticales (motor y parte dorsal prefrontal) y de los núcleos intralaminares del tálamo, directamente desde el núcleo subtalámico y desde este al sistema eferente de los ganglios basales. Es la vía en que las aferencias corticales pueden modular de forma más rápida las eferencias de los ganglios basales (Tepper, 2007).

La vía directa (D1) es activadora sobre las proyecciones talamocorticales y por lo tanto facilitadora del movimiento y la vía indirecta (D2) inhibe la vía talamocortical y por lo tanto inhibe el movimiento.



**Figura 6:** Organización funcional de los ganglios basales.

Se han propuesto varias hipótesis sobre la función motora de los ganglios basales a partir de este modelo:

#### **a) Teoría de la frecuencia de descarga del GPe:**

Esta hipótesis propone que la actividad relativa que parte de la vía directa e indirecta sirve para equilibrar la función -facilitación e inhibición- de una misma población de neuronas tálamo-corticales, controlando, de esta manera, la escala del movimiento. Las neuronas dopaminérgicas de la SNpc son excitatorias sobre las neuronas putaminales de la vía directa e inhibitorias sobre el putamen implicado en la vía indirecta (Nambu, 2005).

En la enfermedad de Parkinson, hay una pérdida de neuronas dopaminérgicas de la SN. La pérdida de estas neuronas de la SNpc que son excitatorias sobre el putamen de la vía directa, producen una pérdida de inhibición sobre las neuronas del GPi y en consecuencia un incremento de su actividad y una secundaria inhibición sobre el tálamo y el cortex motor. Igualmente la pérdida de la inhibición sobre el putamen de la vía indirecta aumenta la inhibición de este sobre GPe que inhibe más intensamente el núcleo subtalámico por lo que este no inhibe el GPi que está hiperactivo, inhibiendo las proyecciones sobre el tálamo y el finalmente el cortex (Galvan and Wichmann, 2007).

De esto modo, la muerte de las neuronas en la SNc disminuye la actividad de la vía directa y aumenta la indirecta, lo que produce un aumento de la actividad NST y GPi, y secundariamente una inhibición de las vías tálamo-corticales. Por otra parte la pérdida selectiva de las neuronas de la vía indirecta, como en la Enfermedad de Huntington, disminuye la inhibición tálamo-cortical y la supresión de los movimientos involuntarios, produciendo corea (Hamani, 2003; Tang, 2007).

Esta teoría de gran valor por su correlato anatómico, fisiológico y con múltiples comprobaciones experimentales, está en entredicho (Albin, 1989). Los principales datos a su favor son la eficacia de la palidotomía en la EPI y los estudios electrofisiológicos en los monos tratados con MPTP (DeLong, 1990). Pero precisamente su sencillez, los resultados contradictorios en otros estudios experimentales y su incapacidad de explicar todos los síntomas encontrados en las enfermedades de los ganglios basales (Bathia, 1994), ha llevado a plantear hipótesis alternativas y complementarias.

**b) Hipótesis del sistema oscilador:**

Una segunda hipótesis propone que la facilitación, mediada por la vía directa, y la inhibición, mediada por la vía indirecta, sobre las diversas poblaciones de neuronas tálamo-corticales sirven para controlar el movimiento con una organización reminiscente de la inhibición central-periférica. El resultado de la interacción funcional de las dos vías es una reducción neta en la actividad del GPi y SNr y por tanto, de la inhibición sobre la vía tálamo-cortical (Montgomery, 2007).

Esta hipótesis relaciona la actividad en las vías directa e indirecta con las frecuencias del estímulo en el NST y el GPi (Pogosyan, 2006; Terman, 2002). El circuito ganglios basales-tálamo-cortex supone un circuito dinámico, no linear, polisináptico, que producen descargas neuronales en frecuencias muy variables (Wilson, 2004). La descarga principal, que es la formada entre tálamo y córtex es de alta frecuencia, y está modulada por la baja frecuencia de los ganglios basales (Montgomery, 1991).

Además de la frecuencia de descarga, la sincronía de descarga entre neuronas es funcionalmente muy importante (Elias, 2007). En condiciones fisiológicas el control del movimiento de cualquier parte del cuerpo está individualizado incluso a nivel celular por parte de los ganglios basales (Raz, 2001). Durante un movimiento la actividad de una neurona concreta es independiente de la vecina (Courtemanche, 2003). En parkinsonismos esta selectividad e individualismo se pierde, observándose que durante un movimiento, las neuronas vecinas descargan anormalmente sincronizadas (DeLong, 2007).

En los pacientes con enfermedad de Parkinson existe una reducción de la dopamina por pérdida neuronal en la SNc, que induce una descarga neuronal alterada en

el circuito motor de los ganglios basales (Tang, 2007). Esta disfunción se manifiesta a nivel cortical en un patrón alterado de activación durante los movimientos (Apicella, 2007).

La interacción entre ambas vías permite el control de los movimientos (amplitud, velocidad) y facilitar los movimientos previstos y evitar los no previstos. Además, participan en la preparación del movimiento, en la iniciación de movimientos generados por el propio individuo y son clave en la secuenciación motora aprendida. Pero los ganglios basales no sólo participan en el control del movimiento, sino que participan en sistemas no motores, tales como funciones cognitivas, anímicas y de aprendizaje (Doyon, 2008).

Por la tanto la función del estriado y sus sistemas aferentes, además de controlar el movimiento es la generación y ejecución de comportamientos dependientes del contexto. Este recibe muchas aferencias y ejerce una función del filtro. Es el encargado de la integración de los procesos emotivos en actos, y está implicado en los sistemas de recompensa (circuito estriado-límbico). La plasticidad neuronal del estriado está claramente implicada en los procesos de aprendizaje, sobre todo motor (Mochizuki-Kawai, 2008).

Esta diversidad de funciones es consecuencia de una diversidad de circuitos en los ganglios basales. A lo largo de las últimas décadas los estudios de los ganglios basales y sus conexiones han sido objeto de numerosas revisiones y estudios de investigación. En los 70 se creía que los ganglios basales integraban las proyecciones de diversas áreas corticales, vía tálamo, para finalmente volver al cortex motor y área motora suplementaria, suponiendo de este modo una hipótesis errónea al origen cortical multifocal del movimiento (DeLong, 1973). En las últimas décadas, gracias a los

estudios en animales y el conocimiento más profundo de la fisiopatología de las enfermedades originadas por disfunción de estos sistemas -como la enfermedad de Parkinson-, el conocimiento de la organización funcional de los ganglios basales ha avanzado de forma importante.

En los años 80 Alexander (Alexander, 1990) propuso una reorganización funcional de los ganglios de la base. Los ganglios basales se consideran componentes de circuitos organizados de forma paralela (Alexander, 1986), circuitos cortico-subcorticales, que partiendo de determinadas áreas corticales, atraviesan áreas talámicas y de los ganglios basales, para volver y terminar en la zona cortical de origen (Kelly, 2004). Estos circuitos son estructural y funcionalmente distintos, organizados en paralelo y que producen la unión funcional del cortex frontal, tálamo y ganglios de la base. Los diferentes circuitos fueron establecidos según la función de la córtex del que partían las aferencias. Inicialmente se propusieron 5 circuitos: motor, oculomotor, prefrontal dorsolateral, prefrontal lateral y cíngulo anterior. Estos circuitos son parcialmente cerrados y provienen desde áreas separadas pero funcionalmente relacionadas. En la actualidad se acepta que estos circuitos forman tres divisiones principales (Nakano, 2000):

1. **Circuito Motor:** Todo el circuito se encuentra organizado somatotópicamente. Las proyecciones parten desde el área motora suplementaria, área premotora, área primaria motora y cortex somatosensorial dirigiéndose al putamen, núcleos motores del tálamo y finalmente se proyectan sobre una única área cortical, el área motora suplementaria. Este circuito a su vez se encuentra dividido en subcircuitos bien definidos: sensitivo-



motor, premotor dorsal y ventral, área motora suplementaria, Pre-AMS y cíngulo motor (Utter and Basso, 2008).

2. **Circuito Límbico:** El estriado límbico favorece las funciones emocionales y motivacionales. Las áreas corticales límbicas proyectan al pálido ventral, parte medio-rostral del GPi, posteriormente a la parte magnocelular del núcleo dorsomedial y ventral anterior del tálamo para volver finalmente al córtex límbico. Existen 3 subcircuitos: orbitomedial, orbitofrontal y cíngulo anterior.

3. **Circuito asociativo:** las funciones cognitivas se encuentran manipuladas por el estriado asociativo. En este circuito el estriado dorsal recibe aferencias de las cortezas frontal, parietal, temporal y occipital homolaterales. Las terminaciones que salen terminan en el cortex prefrontal. Existen también subcircuitos dentro de este sistema (Leblois, 2006).

**Tabla 3:** Principales circuitos de los ganglios basales. Aferencias y eferencias.

CIRCUITOS	AFERENCIAS	GANGLIOS BASALES	EFERENCIAS
<b>SENSITIVO-MOTOR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Cortex motor y premotor</li> <li>-Área motora suplementaria</li> <li>-Área cingulada motora</li> <li>-Núcleo centromediano del tálamo</li> <li>-Subtálamo dorsolateral.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Región <u>dorsolateral</u> del putamen postcomisural</li> <li>- Zona <u>lateral</u> del caudado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Dos tercios ventrales del GPe y GPi.</li> <li>-Sustancia negra pars reticulata medial-lateral.</li> </ul>
<b>LIMBICO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hipocampo</li> <li>-Región piriforme, corteza límbica y amígdala</li> <li>-Núcleo ventral anterior y parafascicular del tálamo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Región <u>dorsomedial</u> del caudado ventral</li> <li>- Núcleo accumbens</li> <li>-Región <u>ventromedial</u> del putamen precomisural.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Región ventral del GPi</li> <li>-Región lateral de la Sustancia negra pars reticulata.</li> </ul>
<b>ASOCIATIVO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Corteza asociativa (prefrontal, parietal posterior, temporal y occipital)</li> <li>-Núcleo parafascicular y núcleo ventral anterior del tálamo.</li> <li>-Región Ventromedial del núcleo subtalámico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Cabeza (excepto la parte ventral y dorsomedial), cuerpo y cola del caudado</li> <li>-Región precomisural del putamen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Tercio dorsal del GPi y GPe</li> <li>- Región medial de la sustancia negra pars reticulata</li> </ul>

### **3. APATIA**

#### **3.1 Historia de la apatía**

El diccionario de la Real Academia Española (2005) define apatía como “impasibilidad del ánimo” y “dejadez, indolencia, falta de vigor o energía”. Su origen es del latín *apathia* y del griego *ἀπάθεια*. Etimológicamente esta palabra designa la ausencia de pasiones (páthos = pasión).

Hace más de dos mil años los filósofos griegos de la escuela estoica definieron la *aphathês*, como un estado del espíritu consistente en la indiferencia emocional ante los avatares de nuestra existencia (Robert, 2001). Los filósofos estoicos consideraron que la felicidad sólo podía alcanzarse cuando se consigue una disposición de ánimo gracias a la cual el sujeto es indiferente emocionalmente ante los sucesos o acontecimientos que le tocan vivir (Starkstein, 2008).

Marco Aurelio expresa gráficamente este punto de vista en sus “Meditaciones”: “Has de ser como una roca en la que se estrellan todas las olas. Ella está firme y el oleaje se amansa en su derredor”; “El primer precepto: no te dejes impresionar por nada”. Cuando los distintos avatares de nuestra vida no despiertan en nosotros pasión o emoción alguna, alcanzamos la tranquilidad espiritual y conseguimos la máxima felicidad que nos cabe esperar. Un eco de esta frialdad de carácter e indiferencia ante las circunstancias adversas lo encontramos en frases del tipo “soportar con estoicismo el sufrimiento”, “tomarse las cosas con filosofía”. Es evidente que sobre aquéllos influyeron concepciones religioso-filosóficas orientales, en particular la doctrina del *budismo* y del *jainismo*, sobre el nirvana como reposo absoluto y estado superior del alma humana.

En los principios del Cristianismo, los cristianos adoptaron el término «apatía» para referirse al desprecio de todas las preocupaciones mundanas, un estado de mortificación, como describe el evangelio. Así, la palabra ha sido usada desde entonces entre los escritores más devotos. En particular, Clemente de Alejandría dio al término una excesiva popularidad, creyendo que así arrastraría a los filósofos al Cristianismo, al aspirar a tan sublime extremo de virtud. Durante el Renacimiento el término apatía fue utilizado en su significado antiguo “libre de pasiones” por todos los grandes humanistas, desde Erasmo a Vives.

El concepto de apatía cobró más popularidad durante la Primera Guerra Mundial, en la que las atroces condiciones del frente occidental llevaban a la apatía a millones de soldados. Aquí ya observamos un nuevo concepto de apatía desarrollado durante el siglo XIX en el que la apatía es usada para referirse a un estado de arreactividad, tanto psicológica como física. Este estado ha recibido otros nombres como estupor adinámico, apatía afectiva o apatía intelectual.



**Figura 7:** La apatía en el arte. *Mujer con brazos cruzados de Pablo Picasso.*

Los conceptos y definiciones actuales de apatía no pueden ser más distintos a los considerados por lo estoicos. Actualmente la apatía es considerada un estado patológico del sujeto y está siendo objetos de muchos estudios de investigación.

### **3.2 Definición de apatía**

La apatía convencionalmente es definida como una ausencia o pérdida de sentimientos, emociones, interés o inquietud. Tradicionalmente y en los glosarios terminológicos actuales como DSM IV (1994) y CIE-10 (1993) la apatía es considerada como un cambio anormal de la personalidad secundaria a una patología médica. Así es tomada en cuenta como un aspecto más de la depresión y no como un síndrome con identidad propia. Robert Marín (1991) propuso con fines clínicos prácticos una definición de apatía y fue el primero en darle entidad propia e independiente de la depresión. Marín definió la apatía como “pérdida de motivación no atribuible a disminución del nivel de conciencia, deterioro cognitivo o estrés emocional”. Esta última definición tiene varios problemas: el primero es que considera la pérdida de motivación el principal síntoma de la apatía y definir apatía como una pérdida de motivación es una interpretación psicológica de un estado conductual; segundo, la apatía definida de este modo puede ser la expresión clínica de diferentes mecanismos fisiopatológicos subyacentes (Starkstein, 2008).

La definición propuesta de motivación por Marín es el sentido, intensidad y persistencia de los comportamientos dirigidos por objetivos. Basado en esto la definición de apatía realizada por Marín (1996) está estructurada alrededor de los siguientes conceptos: 1) reducción de las conductas dirigidas por objetivos; 2) reducción de los pensamientos dirigidos por objetivos; 3) reducción de los condicionantes

emocionales de las conductas dirigidas por objetivos. Esta definición fue adaptada y ligeramente modificada para crear unos criterios diagnósticos por Starkstein (2000) (Tabla 4).

**Tabla 4:** Criterios diagnósticos de la apatía.

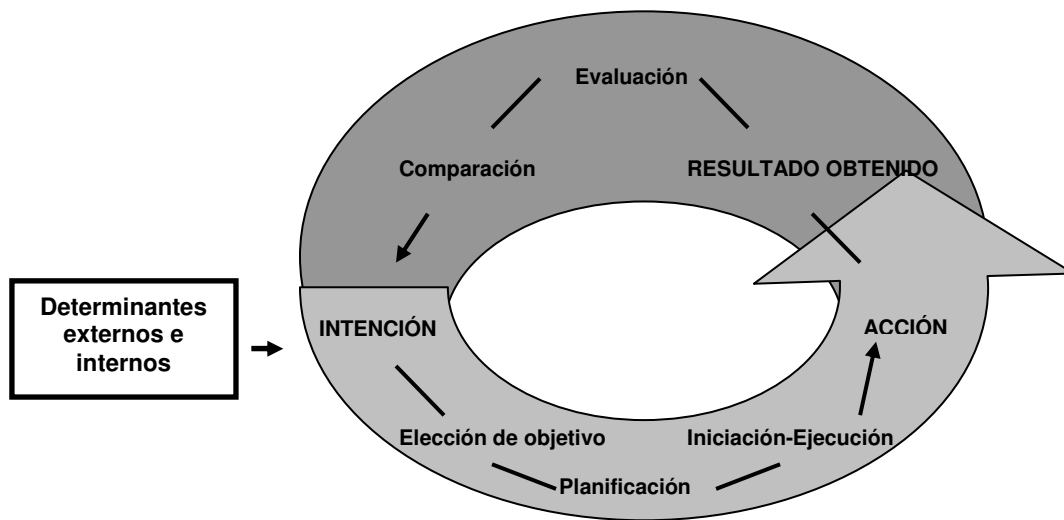
<b>CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE APATÍA</b> (Starkstein, 2000; adaptados de Marín, 1991)	
<b>A.</b>	Pérdida de motivación relativa al nivel previo de funcionamiento del paciente o según el estandar que marca su edad o cultura referido por el propio sujeto o por la observación de otras personas.
<b>B.</b>	Presencia durante las últimas 4 semanas y durante la mayor parte del día, de al menos 1 síntoma perteneciente a cada uno de los 3 dominios siguientes:  <i>Disminución de las conductas dirigidas por objetivos</i> 1. Pérdida de esfuerzo o energía para llevar a cabo las actividades de la vida diaria. 2. Dependencia del estímulo de otras personas para realizar y organizarse las actividades de la vida diaria.  <i>Disminución de los pensamientos dirigidos por objetivos</i> 1. Pérdida del interés en aprender nuevas cosas o tener nuevas experiencias 2. Ausencia de preocupación ante los problemas personales  <i>Disminución de los condicionantes emocionales de las conductas dirigidas por objetivos</i> 1. Aplanamiento afectivo 2. Pérdida de las respuesta emocional ante estímulos positivos o negativos
<b>C.</b>	Los síntomas causa una disfunción clínica significativa e interfieren en el área social, ocupacional y otras del funcionamiento del paciente.
<b>D.</b>	Los síntomas no son debidos a una disminución del nivel de conciencia o a los efectos de fármacos u otras sustancias.

Una definición alternativa de apatía propuesta por Levy (1998) es considerar la apatía como una reducción cuantitativa de los actos comparados con comportamientos previos, a pesar de que el ambiente del paciente y su situación física permanezcan sin cambios. En otras palabras proponen como definición de apatía la reducción cuantitativa de los comportamientos voluntarios y decididos por el propio sujeto. Este es un

concepto objetivo y cuantificable. Así se sustituye el concepto de apatía entendido por una alteración de la motivación por un síndrome comportamental cuantificable y observable.

De acuerdo con esta última definición, la apatía es una alteración de los actos voluntarios o comportamientos dirigidos a la consecución de nuestros objetivos (Brown, 2000). Los comportamientos dirigidos por objetivos comprenden una serie de pasos que van desde el procesamiento de determinantes externos e internos que influyen en la intención de actuar, elaboración de un plan de acción, iniciación del plan, ejecución del plan, hasta la regulación de la acción mediante feedback (Figura 8). Por lo tanto la apatía puede ser observada en una disfunción en cualquier punto de la elaboración, ejecución y control de actos dirigidos por objetivos. Debido a que la alteración puede ocurrir en cualquier parte de este proceso, Stuss (2000) propuso dividir la apatía en tres subtipos en función de la fase alterada: emocional, cognitivo y conductual o auto-activación (modificada por Levy). Esta última modificación por Levy (2006a) está orientada a hacer hincapié en que la apatía no sólo es un déficit emocional y cognitivo y que puede revertir por estímulos externos (hetero-activación) sino que puede ser debido a un déficit en las conductas propias o conductas inducidos por el propio sujeto (auto-activación).

En conclusión la apatía inicialmente considerada un problema de expresión de sentimientos y emociones pasó a principios de los 90 a ser considerada por Marín como una alteración de la motivación. Finalmente este último concepto está en debate y se considera a la apatía un síndrome comportamental o disfunción del proceso que origina los actos inducidos por estímulos externos o los propios.



**Figura 8:** Modelo de la organización funcional de las conductas dirigidas por objetivo.  
*Modificado de Brown and Pluck (2000).*

Los distintos tipos de apatía aceptados son los siguientes:

1. Apatía emocional se refiere a una reducción de los comportamientos o actos dirigidos por objetivos propios, debido a la incapacidad de asociar señales afectivas y emocionales con los actos más próximos en curso. Cualquier alteración entre afecto-emoción y comportamientos-actos puede producir apatía bien por reducción de la buena voluntad a llevarlos a cabo, por la incapacidad de acabar las tareas o por la incapacidad de evaluar las consecuencias de los futuros actos (Robert, 2008). La zona implicada es la zona orbito-medial de la corteza prefrontal (Eslinger, 1985) y la zona límbica de los ganglios basales (estriado ventral y pálido ventral), es decir, el circuito límbico cortico-tálamo-estriatal.

2. Apatía cognitiva se refiere a una disminución de los comportamientos o actos dirigidos por objetivos propios debido a la alteración de las funciones cognitivas



necesarias para elaborar los planes de acción para llevarlos a cabo. Esas funciones están agrupadas bajo el nombre de funciones ejecutivas. Los pacientes pueden estar apáticos por la alteración de la memoria de trabajo (aquella encargada de mantener el recuerdo de los actos en curso) o por la dificultad en generar nuevas normas y estrategias o por la dificultad de cambiar desde un acto o proceso mental a otro (Zgaljardic, 2007). La zona implicada es la parte lateral del cortex prefrontal y el territorio cognitivo de los ganglios basales (caudado y pálido dorsal) (Zamboni, 2008).

3. Apatía por disfunción en la auto-activación es el subtipo de apatía más severa. Está caracterizada por una dificultad en iniciar las acciones y los pensamientos automotivados manteniendo en cambio, la capacidad de iniciar aquellos actos motivados por estímulos externos (Schmidt, 2008). Ocurre por una incapacidad para alcanzar el umbral de activación necesario por los pensamientos y actos cuando el sujeto actúa por un impulso interno voluntario y no basado en respuestas automáticas a la percepción externa. La zona implicada principalmente es la parte cognitiva y límbica de los ganglios basales y en menor medida la zona dorsomedial del cortex prefrontal (Levy, 2006).

La apatía es una de las alteraciones conductuales más frecuentemente asociadas a disfunciones y lesiones del cortex prefrontal y ganglios basales, por lo tanto, la causa de la apatía es la disrupción de los circuitos frontal-ganglios basales. La apatía es una característica muy común en enfermedades de los ganglios basales como la parálisis supranuclear progresiva, la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson, además aparece casi de forma constante en lesiones focales del caudado, pálido interno y tálamo medio-dorsal (Dujardin, 2007).

### **3.3 Bases fisiopatológicas de la apatía**

#### **3.3.1 APATIA EMOCIONAL**

Apatía emocional es un término utilizado para definir un estado que se caracteriza por una reducción de los comportamientos o actos relacionados con las metas debido a la incapacidad de asociar señales afectivas y emocionales con los actos más próximos en curso. Las emociones y afectos son necesarios para descodificar el contexto de un comportamiento y dotar a este de valor sentimental. La apatía relacionada a una disrupción del procesamiento afectivo puede ser evaluado con las preguntas: *¿Hay algo que le interese?; ¿Está preocupado por su situación actual?; ¿Está interesado en aprender nuevas cosas?* Además, en la anamnesis se pueden obtener datos importantes de: la sensibilidad a la recompensa del paciente o la capacidad de modular los actos en función de la recompensa obtenida; de los errores en la decisiones de la vida diaria debido a una incorrecta valoración de los aspectos positivos o negativos de las elecciones, guiados en algunos casos por impulsividad o por apatía.; descenso en la participación en la vida diaria en situaciones afectivas (sexo, higiene personal.....).

Lesiones en la región orbito-medial frontal causan apatía, tal como se ha observado en demencias frontotemporales o lesiones focales de esta zona. La apatía aparece en más del 90% de los pacientes en fases iniciales de demencia frontotemporal (Peters, 2006). En pacientes con lesiones focales en la región frontal orbitomedial se ha observado un descenso de la reacción a las emociones y de la sensibilidad personal a la recompensa, lo que conlleva a un descenso de la capacidad de toma de decisiones y una incapacidad para evaluar con precisión las consecuencias de nuestras propias elecciones

y actos en una base emocional-afectiva (Bonelli and Cummings, 2007). Estas consecuencias inducen un descenso cuantitativo de los actos motivados por nuestros propios objetivos.

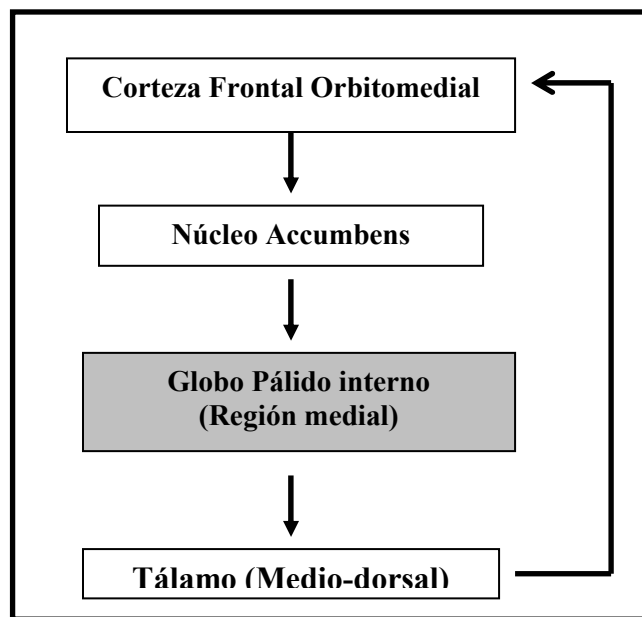
La región orbito medial frontal tiene conexiones con el sistema límbico (amígdala, subiculum, área tegmental ventral) y con áreas visceromotoras (hipotálamo, sustancia gris periacueductal). Las áreas mas laterales de esta región tiene conexiones con las áreas sensoriales (área olfatoria, gestatoria, somatosensorial, visuales y auditivas primarias y secundarias). Las aferencias desde las áreas sensoriales y límbicas proporcionan a la región orbitomedial los inputs emocionales necesarios para el desarrollo de los actos voluntarios y en curso (Cavada, 2000).

Estudios en monos y recientes hallazgos en humanos han demostrado que la zona orbitomedial es parte esencial en el mecanismo de la recompensa, especialmente cuando el valor de la recompensa condiciona el desarrollo y realización de un comportamiento (Pan, 2008). Lesiones en esta área producen una insensibilidad a la recompensa lo que puede producir una reducción de los actos voluntarios, tanto los secundarios a estímulos endógenos o exógenos. La dopamina, neurotransmisor implicado en las conexiones mesolímbicas y mesocorticales de estos circuitos, participa no sólo en las recompensas naturales sino también en las adicciones, mediante un mecanismo de sensibilización dopaminérgica y plasticidad neuronal (Kobayashi, 2008).

Parte de las eferencias de la región orbitomedial proyectan sobre la parte medial y ventral del núcleo caudado, el cual proyecta sobre el pálido interno y sustancia negra pars reticulata. Proyecciones palidales terminan en la parte medio-dorsal del tálamo y de ahí retornan a la zona orbitomedial frontal. Este loop cortico-subcortical-cortical tiene conexiones con la amígdala y se conoce como “loop límbico”. A raíz de esta

observación fisiológica se ha aceptado la participación de la parte medial del estriado como una estructura clave implicada en la relación entre el estado emocional y los actos voluntarios. Sin embargo, estudios en humanos que padecen lesiones aisladas de la parte ventral del estriado no producen apatía, en cambio lesiones extensas de todos los ganglios de la base si la producen (Watanabe, 2008).

En conclusión, la apatía puede ser secundaria a una lesión de la región orbitomedial frontal y la causa de la apatía en estos casos es secundaria a una disfunción del procesamiento afectivo-emocional de los actos. La implicación de la región medial del estriado en la apatía no está relacionada pero sí se ha observado que debido a la conexión con la región orbito-medial frontal, si hay datos de la implicación de esta área en el mecanismo de recompensa.



**Figura 9:** Esquema del correlato anatomo-funcional de la apatía emocional.

*Modificado de Tekin and Cummings (2002)*

### 3.3.2 APATÍA COGNITIVA

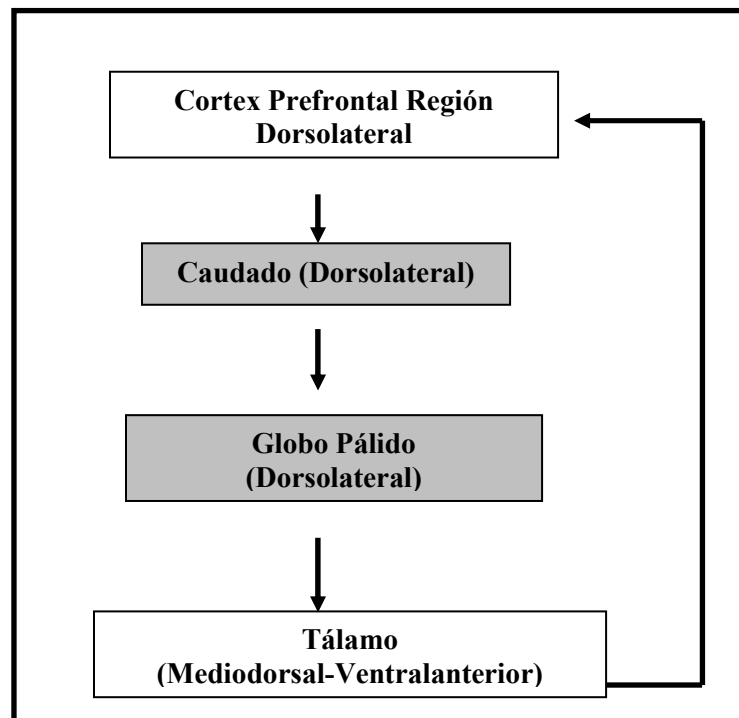
La apatía cognitiva, es aquella referida a la reducción de los actos dirigidos por las propias metas, debido a una alteración de las funciones cognitivas necesarias para elaborar un plan de acción. Las funciones cognitivas que se dañan y producen apatía son las funciones ejecutivas, como la planificación, memoria de trabajo, flexibilidad e iniciación-modulación de iniciativas. Los pacientes están apáticos por una alteración en la memoria de trabajo y por un déficit de planificación, que en consecuencia produce un déficit en generar nuevas tareas y estrategias o una dificultad para cambiar de un hecho o acto mental a otro. La exploración de las funciones ejecutivas se realiza con el test de Wisconsin, Torre de Londres y fluencias verbales (Levy and Dubois, 2006).

Una reducción de GDB puede producirse por lesiones de la región lateral del cortex frontal que produce disfunción ejecutiva. La parte lateral del cortex prefrontal, que está formada por la parte dorsolateral, ventrolateral y frontopolar, ha demostrado en distintos estudios patológicos, anatómicos, neuroimagen y experimentales ser el área neuronal responsable de las funciones ejecutivas. La alteración en la planificación de los actos y en la memoria de trabajo, produce secundariamente una dificultad en la secuenciación de ideas, en la representación mental de la secuencia motora así como en su elaboración y consecución completa (Feierstein, 2006). Esta disfunción produce una reducción cuantitativa y disfunción cualitativa de los GDB.

La parte lateral del cortex prefrontal tiene conexiones con el núcleo caudado, principalmente sobre la parte dorsal de este núcleo. Estudios electrofisiológicos y de neuroimagen sobre este núcleo han demostrado que lesiones en la cabeza del núcleo caudado produce una clínica similar a las lesiones prefrontales, es decir, una disfunción ejecutiva. Además tanto lesiones uni o bilaterales de la porción dorsal del núcleo

caudado, producen una apatía grave y disfunción ejecutiva. . Las lesiones de la parte lateral del núcleo caudado producen disfunción ejecutiva. Todos estos estudios sugieren que la porción dorsal del núcleo caudado junto con la parte lateral de la región frontal son las regiones que más contribuyen a las funciones ejecutivas (Hollerman, 2000).

En conclusión, la apatía cognitiva aparece en lesiones de la región frontal lateral y en la porción dorsal del núcleo caudado. La causa de la apatía por lesión en estas regiones es un síndrome disejecutivo.



**Figura 10:** Esquema del correlato anatómico-funcional de la apatía cognitiva.

*Modificado de Tekin and Cummings (2002)*

### 3.3.3 APATIA POR DÉFICIT DE LA AUTO-ACTIVACIÓN

Este tipo de apatía se refiere a aquella producida por la dificultad en iniciar los programas motores necesarios para completar un acto o plan de acción. Esta es la forma

más severa de apatía y está caracterizada por la incapacidad que tiene el paciente de iniciar sus propios actos o pensamientos en contraposición con la conservación de la respuesta mediada por estímulos externos. Consiste en una incapacidad para alcanzar el umbral de iniciación-activación de actos y pensamientos cuando el paciente actúa por un estímulo interno y no por un estímulo externo. Este síndrome puede ser evaluado por preguntas como: *¿Alguien tiene que decirle que hacer cada día?; ¿Necesita que alguien le estimule para hacer las cosas?* (Levy and Dubois, 2006)

La apatía por déficit de auto-activación refleja la disfunción conjunta del procesamiento emocional y cognitivo. La autoactivación representa la función central de los ganglios de la base. En esta función se puede distinguir: un dominio motor que sería el reflejado por síntomas como acinesia, freezing o disminución del número de movimientos espontáneos; y un dominio no motor representado por la parte cognitiva y límbica de estos territorios y que tiene como principal consecuencia un déficit de auto-activación de las acciones voluntarias, pero que es parcialmente reversible por estímulos externos (Habib, 2006).

Los pacientes más graves de los que sufren este tipo de apatía son aquellos que se están todo el día en el mismo sitio y en la misma situación, sin hablar y sin ninguna iniciativa. Cuando se les pregunta por su estado dicen que tiene la mente vacía. Esto produce una reducción drástica en las actividades de la vida diaria. En contraposición estos pacientes pueden presentar en este estado conductas pseudoobsesivas y estereotipias.

La apatía por autoactivación ocurre en lesiones frontales mediales que afectan la sustancia blanca subcortical, la región medial del área premotora y la parte dorsal del

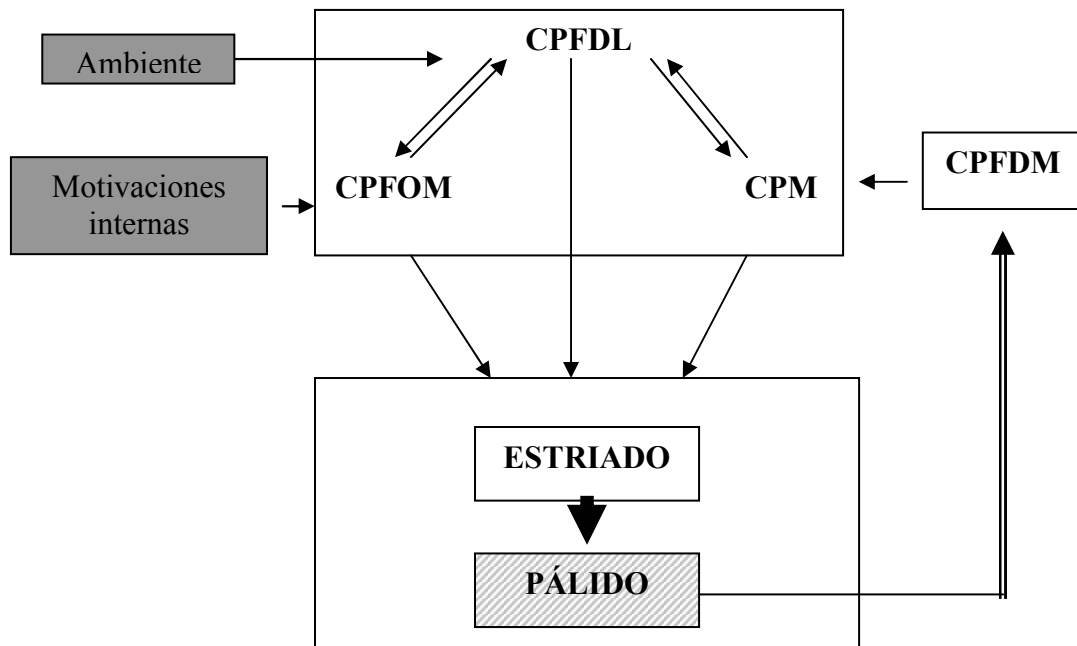
cortex cingulado anterior así como en lesiones de los ganglios basales, principalmente aquella que afecta bilateralmente a los pálidos internos (Bogousslavsky, 2003).

El déficit de autoactivación sugiere que las lesiones de los ganglios de la base producen un déficit de las aferencias activadoras sobre el lóbulo frontal principalmente aquellas que provienen de las decisiones internas. En pacientes con Parálisis Supranuclear Progresiva, en los que hay disfunción global del los ganglios de la base, se observa un hipometabolismo frontal (Djaldetti, 2007). Se ha propuesto un modelo en que otorga a los ganglios de la base, en la autoactivación, el papel de seleccionar las acciones que se van a llevar a cabo. En un estado de normalidad el cortex frontal recibe estímulos externos e internos necesarios para llevar a cabo posibles acciones, los ganglios de la base procesan esta información y validan la acción más relevante. Esto lo realizan extrayendo la señal más importante del ruido recibido constantemente y esta decisión la comunican al órgano efector que es el cortex frontal (Yelnik, 2002).

En resumen la apatía por déficit de autoactivación es aquella en la que los actos voluntarios no alcanzan el umbral de activación necesario debido a un descenso del cociente señal/ruido a nivel del cortex prefrontal. En el caso de una lesión de los ganglios basales se reduce la capacidad de seleccionar y amplificar la señal relevante (Kimura, 2003).

En conclusión, la apatía por auto-activación es consecuencia de lesiones en el territorio límbico y cognitivo de los ganglios basales, principalmente pálido interno. La apatía por auto-activación es aquella en que las respuestas auto-motivadas son drásticamente disminuidas en contraposición a las respuestas inducidas por estímulos externos. Lesiones en la región dorsomedial cortex prefrontal produce una clínica similar.





**Figura 11:** Esquema del correlato anatómico-funcional de la apatía por déficit en auto-activación y del mecanismo de la auto-activación. *Modificado de Levy and Dubois (2006)*

### 3.4 Apatía como síndrome

La discusión actual es si la apatía es un síntoma de la depresión o demencia, o si es un síndrome con entidad propia.

#### 3.4.1 APATIA NO ES DEPRESIÓN

Según el DSM-IV (1994) se puede diagnosticar depresión sin la presencia de un ánimo deprimido si los síntomas de pérdida de interés y anhedonia están presentes. Según el CIE-10 (1993) los pacientes sin humor deprimido pero con pérdida de interés o disminución de la vitalidad también pueden ser diagnosticados de depresión leve o moderada.

Los criterios diagnósticos así como las principales escalas de medición de la depresión, como el Hamilton y MADRS, tratan a la apatía como un aspecto más de la depresión. En la depresión la apatía es consecuencia de la anhedonia o de una gran sensibilidad a sentimientos negativos que interfieren con la atención o funciones ejecutivas (Richard, 2006). Aunque se acepta que la apatía puede constituir un síntoma más de la depresión hay muchas situaciones clínicas en la que la apatía puede ser totalmente independiente de la depresión.

La primera caracterización de la apatía como entidad con características clínicas y fisiopatológicas propias e independientes de la depresión fue realizada por Marín. Este autor fue el primero que diseñó un estudio (Marín, 1993) para discriminar entre los dos síntomas. Estudió pacientes con Alzheimer, ictus y depresión mayor utilizando la Escala Marín de Apatía y la escala de depresión de Hamilton. Observó que la relación entre apatía y depresión en los distintos grupos variaba considerablemente. En los pacientes con Alzheimer se observaba elevada frecuencia de apatía y poca de depresión. Los pacientes con lesiones izquierdas presentaban elevadas frecuencias de apatía y leves de depresión, y en los pacientes con lesiones derechas ambos síntomas estaban presentes en igual frecuencia.

Levy (1998) estudió una serie de 154 pacientes con 5 enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Demencia Frontotemporal, Parkinson, PSP, Huntington) para estudiar las características diferenciales entre apatía y depresión. Se encontró mayor frecuencia de apatía que depresión en Alzheimer, demencia Frontotemporal y PSP. Se encontró una correlación positiva entre apatía y deterioro cognitivo en pacientes con Alzheimer y Parkinson, pero no en PSP y Huntington. De todas estas enfermedades es la PSP la que mayor frecuencia y severidad de apatía padece. Este

estudio concluye que la apatía es un síntoma neuropsiquiátrico común y que se puede diferenciar de la claramente de la depresión.

La confusión con depresión en muchos estudios puede ser debido a que muchas de las escalas de medida de depresión incluyen ítems que miden la apatía, pero también porque apatía y depresión según las investigaciones más recientes comparten circuitos fisiopatológicos similares y que simplemente sea el desbalance entre neurotransmisores lo que produzca síntomas distintos. En la fisiopatología de la apatía está implicado un déficit dopaminérgico y colinérgico, en cambio los agentes serotoninérgicos que mejoran claramente la depresión empeoran la apatía.

No hay dudas que la apatía es un síntoma presente con frecuencia en la enfermedad de Parkinson y que es más frecuente y aparece de forma independiente de la depresión. Para confirmar estos datos Kirsch-Darrow (2006) diseñaron un estudio para valorar apatía y depresión en enfermedad de Parkinson que tenía como objetivo principal valorar si la apatía es una característica o síntoma central de la enfermedad. Este estudio comparaba 80 pacientes con enfermedad de Parkinson con otros 20 pacientes que también padecen disfunción subcortical, como son los pacientes distónicos. El resultado observado en el estudio es que utilizando la escala Marín la frecuencia de apatía en EP es del 51% comparado con el 20% de los distónicos. En el 28,8% de los pacientes parkinsonismos con apatía esta no estaba asociada a depresión, característica que no ocurría en ningún paciente con distonía. La conclusión del estudio es que la apatía es un síntoma característico y muy importante de la EP y que ocurre de forma independiente a la depresión. La apatía por lo tanto no es un síntoma que ocurre en cualquier disfunción subcortical, sino que está asociada a una disfunción de los circuitos no motores entre el cortex prefrontal y los ganglios basales.

Estos hechos hacen que el diagnóstico de depresión en pacientes con EP sea difícil por el solapamiento de síntomas con la apatía. Tanto apatía como depresión pueden provocar en el paciente enlentecimiento psicomotor, cambio de la expresión facial, descenso del volumen de la voz, alteraciones del sueño y cognitivas. Esto es lo que se conoce como anhedonia que consiste en la incapacidad del sujeto de experimentar placer. La relación nosológica entre apatía y anhedonia depende de la definición de apatía que consideremos. Si la apatía es considerada como una pérdida de los sentimientos o reacción emocional, la anhedonia es un síntoma de esta. En cambio, si apatía es considerada como un descenso de la motivación, la anhedonia no forma parte de este concepto. Starkstein (2005) realizó un estudio en pacientes con demencia en el que observó que los pacientes con apatía y sin depresión raramente tenían anhedonia, sugiriendo de este modo que la anhedonia es un síntoma de la depresión más que de la apatía. En este caso surge el problema que la depresión puede quedar infradiagnosticada en la EP al considerar la apatía un síntoma más de la EP, más teniendo en cuenta que muchos parkinsonianos tienen formas leves de depresión. Diferenciar estos cuadros es muy importante para evitar errores diagnósticos y por tanto de tratamiento (Starkstein, 2008). El tratamiento de la apatía se haría con metilfenidato, levodopa o fármacos dopaminérgicos (Czernecki, 2002) en el caso del Parkinson e inhibidores de la colinesterasa en las demencias tipo Alzheimer o por cuerpos de Lewy. En cambio si tratamos por error una depresión en un paciente con apatía, los inhibidores de la recaptación de serotonina empeorarían esta última.

### 3.4.2 APATÍA NO ES DETERIORO COGNITIVO

La definición de apatía hecha por Marín (1991) hace referencia a que la apatía debe diagnosticarse en ausencia de alteración nivel de conciencia, déficits cognitivos moderados o graves y estrés emocional importante. Esta definición nos permite diagnosticar el síndrome apatía puro. Muchos estudios muestran que la apatía es más frecuente en pacientes con deterioro cognitivo o demencia (Kuzis, 1999). Conceptualmente cuando un hecho es considerado como un síndrome este hace referencia a una constelación de síntomas que caracterizan una situación determinada pero no a su etiología. Por lo tanto, cuando actualmente hacemos referencia a la apatía como un síndrome la etiología puede ser muy diversa. Pero en determinadas patologías como en la demencia quedan dudas si esta es un síndrome independiente o un síntoma de la enfermedad. Pero tal como ocurre con otros síndromes psicopatológicos como la depresión que aparecen con frecuencia en muchas enfermedades neurodegenerativas la apatía también puede ocupar un lugar paralelo (Starkstein, 2001). Aunque en muchos estudios la disfunción ejecutiva está asociada a formas más graves de apatía (Aarsland, 2007), el deterioro cognitivo en sí mismo no es suficiente para causar apatía, basado en que muchos otros estudios muestran que pacientes con deterioro cognitivo no padecen apatía (Starkstein, 2006). El síndrome apatía asociado a demencia podría tener un origen distinto del síndrome apatía presente en otras enfermedades neurológicas (parkinson, lesiones frontales...) o en enfermedades psiquiátricas, este está todavía por esclarecer estudiando la fisiopatología de este síndrome en cada una de las enfermedades en las que aparece.

### **3.5 Apatía en la Enfermedad de Parkinson**

#### **3.5.1. Fisiopatología de la apatía en la Enfermedad de Parkinson**

Hay muchos sistemas neuroquímicos considerados potenciales candidatos de causar la apatía. La disfunción de las siguientes vías son consideradas como potenciales causantes de apatía: vías dopaminérgicas ascendentes incluidas las nigroestriatales y meso-cortico-límbicas, vías colinérgicas, vías ascendentes serotoninérgicas y vías noradrenérgicas (Levy and Dubois, 2006). Se han estudiado las vías adrenérgicas en la EP mediante un marcador adrenérgico in vivo (serotonina, noradrenalina) en PET (Remy, 2005). Se observa en los pacientes con EP y apáticos que existe una hipocaptación de receptores adrenérgicos en el estriado ventral que es proporcional al grado de apatía.

Un estudio llevado a cabo por el grupo de Levy (Czernecki, 2002) demostró en 28 pacientes una diferencia de la severidad de la apatía entre estadios on-off, indicando que la apatía en la EP es al menos parcialmente un síndrome dependiente de dopamina.

La estimulación dopaminérgica media los procesos de recompensa y se cree que es la principal implicada en la fisiopatología de la apatía en la enfermedad de Parkinson (Balleine, 2007). La dopamina participa en el proceso de aprendizaje dependiente de recompensas y en las decisiones que se toman a pesar de asumir el riesgo de no obtener una recompensa esperada (Fiorillo, 2003). Dado que estos procesos dependen de la vía meso-cortico-límbica, una disfunción de esta vía en la EP podría causar la apatía, en concreto la apatía emocional (Tobler, 2003). Pero hay datos que descartan que la apatía emocional sea el único mecanismo de la apatía en la EP: 1. la existencia de apatía en fases iniciales de la enfermedad dónde todavía está indemne el sistema dopaminérgico

meso-cortico-límbico (Isella, 2002); 2. normalidad de pruebas que evalúan los mecanismos de recompensa en los pacientes con EP incluso en estados off medicación (Czernecki, 2002).

Hay datos que apoyan la presencia del subtipo apatía cognitiva en la EP, es decir aquella que ocurre por disfunción de la vía PF dorsolateral y parte dorsal del núcleo caudado. La disfunción cognitiva en los pacientes con EP es igual a la que ocurre en pacientes con lesiones en la región prefrontal dorsolateral (Sarazin, 2003). La apatía en pacientes con EP es más frecuente en pacientes con disfunción ejecutiva y deterioro cognitivo (Pluck and Brown, 2002).

Por último una hipótesis alternativa a las previas que explican la apatía en la EP sería aquella que tiene en cuenta la función del estriado como seleccionador de señales relevantes del entorno frente al ruido recibido constantemente (Filion and Tremblay, 1991). Lo mismo que con los síntomas motores de la EP, tras la depleción estriatal de dopamina se produciría un fallo en el estriado en la selección y amplificación de señales relevantes, lo que contribuiría a producir apatía debido a que las aferencias estriatales no podrían seleccionar las señales relevantes. La dopamina actúa como un modulador inespecífico del umbral de disparo de las neuronas estriatales, su depleción produce un descenso de la actividad y frecuencia de disparo de estas (Rolls, 1984). De esta forma la depleción dopaminérgica puede causar problemas en las decisiones del paciente, incluso suprimirlas o enlentecerlas. Hay estudios (Samuel, 2001) de neuroimagen funcional en pacientes con enfermedad de Parkinson no dementes y en estadio off en los que se observa un hipometabolismo frontal respecto a los controles. Este hipometabolismo revierte con apomorfina y agonistas dopaminérgicos. A este hipometabolismo contribuiría la hiperactividad gabaérgica del pálido interno que produciría una

hipofunción tálamo-cortical. Esta teoría está más implicada con la función del estriado en la participación de los actos dirigidos por objetivos o en la autoactivación.

Teniendo en cuenta que la pérdida de dopamina no es homogénea en todo el estriado, una explicación podría ser que en función del circuito más afectado (motor, cognitivo, asociativo), las manifestaciones clínicas y la forma de apatía dominante en un paciente con EP sean distintas. Esto es apoyado por la ausencia de asociación entre apatía y severidad de síntomas motores.

Recientemente, se ha descrito que el principal sistema implicado en la disfunción cognitiva en la EP es el déficit colinérgico (Zgaljardic, 2004). La implicación de este sistema como causa de la apatía es apoyada por la relación existente entre apatía y disfunción ejecutiva y la presencia de apatía en pacientes con enfermedad de Alzheimer en la que no existe déficit dopaminérgico (Cummings, 1998). Otros estudios (Cummings, 2003) han observado que inhibidores de la colinesterasa mejoran los síntomas neuropsiquiátricos de la EP, en especial la apatía.

El hecho de que sustancias con múltiples mecanismos de acción (anfetaminas, dopamina, inhibidores de la colinesterasa) mejoren la apatía y la variedad de sistemas de neurotransmisión implicados, implica que más estudios clínicos y de investigación sean necesarios para descubrir la fisiopatología de este síndrome y por tanto poder aplicar nuevos tratamientos.

Por lo tanto se deduce de todos los estudios que la apatía en la Enfermedad de Parkinson en este momento no se puede considerar consecuencia de un solo mecanismo causal. Probablemente la participación de la apatía cognitiva, emocional o por déficit de autoactivación es en porcentaje variable dependiendo del tipo de paciente. El futuro de la investigación de este síndrome será intentar precisar más estas teorías e identificar



fenotipos de pacientes que se correlacionen más con un tipo de apatía u otro, para poder hacer tratamientos individualizados.

### **3.5.2. Epidemiología de la apatía en la Enfermedad de Parkinson**

La apatía es uno de los síntomas negativos característicos de la disfunción fronto-subcortical. Este síntoma produce un gran impacto y peso en el grado de incapacidad de los pacientes y tiene como consecuencia una reducción muy importante en las actividades de la vida diaria adecuadas para su edad independiente de otros aspectos de la enfermedad.

La apatía en la enfermedad de Parkinson comenzó a estudiarse a principios de los años 90. Starkstein (1992) fue el primero que estudió la frecuencia de apatía en esta enfermedad y lo hizo en un estudio sobre 50 pacientes con enfermedad de Parkinson, en los que se midió la frecuencia de síntomas neuropsiquiátricos como apatía, depresión y ansiedad. Se utilizó la escala de apatía de Marín y la frecuencia de apatía encontrada en la serie fue del 12% de forma aislada y en el 30% se asociada a depresión. La apatía en los pacientes con/sin depresión estaba asociada a déficit cognitivos específicos como fluencia verbal y tiempo de respuesta. En este momento se concluyó que la apatía era frecuente en la enfermedad de Parkinson y se asociaba a disfunción cognitiva. Además se propone que el mecanismo causal es independiente y diferente del de la depresión.

Aarsland (1999) estudió los síntomas neuropsiquiátricos de una serie de 139 pacientes mediante la escala NPI. Los resultados obtenidos fueron que el 61% de la muestra padecía un síntoma neuropsiquiátrico y el 45 % de los casos dos o más síntomas neuropsiquiátricos. La depresión fue el síntoma más frecuente, seguido de alucinaciones y ansiedad. Las puntuaciones más altas fueron para los ítems apatía,

ansiedad y depresión. Todos los síntomas estaban representados en frecuencias más altas que en la población general. La frecuencia exacta de apatía encontrada fue del 16,5%. La apatía se correlacionaba con una mayor disfunción ejecutiva. En todos los síntomas encontrados la severidad de estos estaba relacionada con la duración de la enfermedad y deterioro cognitivo pero no con la edad, duración de la enfermedad, dosis de levodopa, discinesias y fenómenos on-off.

El mismo grupo (Aarsland, 2007) ha realizado un nuevo estudio en una serie de gran tamaño, 537 pacientes, que inicialmente fueron seleccionados para evaluar la eficacia de rivastigmina en pacientes con enfermedad de Parkinson. La frecuencia de síntomas neuropsiquiátricos encontrada con la escala NPI, fue de al menos un síntoma en el 89% de los pacientes y de dos o más síntomas en el 77% de los casos. La severidad de todos los síntomas era moderada en el 64% de los pacientes. La depresión fue el síntoma más común (58%) seguido de apatía (54%), ansiedad (49%) y alucinaciones (44%). Los pacientes con enfermedad de Parkinson más avanzada y mayor deterioro cognitivo tiene más frecuencia de síntomas neuropsiquiátricos.

Un estudio realizado por un grupo italiano (Isella, 2002) en 30 pacientes con EP y 25 controles diseñado para estudiar la apatía mediante la escala de Marín, observó una frecuencia de apatía del 43,3%. Se observó una asociación entre la apatía y el deterioro de funciones ejecutivas.

Pluck and Brown (2002) han estudiado también la apatía en la enfermedad de Parkinson en una serie de 45 pacientes con la escala de apatía de Marín. La frecuencia de apatía obtenida fue del 37,8%. No han encontrado relación con la duración de la enfermedad. No hay diferencias en la frecuencia de depresión y ansiedad y entre la

distinta gravedad de pacientes apáticos. Los pacientes apáticos tienen mayor disfunción ejecutiva y es mayor en aquellos pacientes más apáticos.

El grupo francés y creador de la escala LARS (Dujardin, 2007), objeto de esta tesis, han estudiado una serie de 159 pacientes con enfermedad de Parkinson. La prevalencia de apatía encontrada en este estudio ha sido del 32%. Los pacientes apáticos respecto a los no apáticos no presentaban diferencias significativas en los principales parámetros clínicos y demográficos, excepto que los primeros, presentaban una mayor disfunción disejecutiva y síntomas depresivos más severos. La contribución a la puntuación total de las 4 dimensiones estudiadas de la apatía es distinta, participando de forma más importante la curiosidad intelectual y la autoactivación en la serie estudiada.

Este último año un grupo noruego, ha calculado la prevalencia de apatía en una muestra poblacional (Pedersen, 2008). Para el diagnóstico de apatía utilizan el ítem motivación/iniciativa (4) de la parte I de la UPDRS. En este trabajo se estudian 232 pacientes. El porcentaje de apatía obtenido es del 38%, de los cuales un 11% coexiste con depresión y demencia, un 6,5% de pacientes apáticos y dementes no tienen depresión y un 10% de apáticos tienen depresión sin demencia y un 9% están apáticos y sin depresión o demencia. En este estudio la apatía se relaciona con mayor discapacidad cognitiva y motora. Excluyendo los casos con demencia y depresión el 5% de la serie tiene apatía de forma aislada.

Un grupo español también ha publicado un este último año un trabajo al respecto, con un diseño dirigido a estudiar el perfil neuropsiquiátrico de los pacientes con EP. Estudian 1351 pacientes con EP sin demencia. Utilizan las siguientes escalas: NPI, HADS, estudio de fluencias y la escala Epworth. El síntoma más frecuente es la depresión (70%), ansiedad (69%), apatía (48%) e irritabilidad (47%). Concluyen que la

apatía emerge como un síndrome independiente en pacientes con Enfermedad de Parkinson sin demencia, indicando la necesidad de buscar tratamientos específicos para este síndrome (Tabla 5).

De todos estos estudios podemos concluir que la apatía es un síntoma importante en la enfermedad de Parkinson, se relaciona con el grado de disfunción ejecutiva y es independiente de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson.

**Tabla 5:** Porcentajes de apatía en la Enfermedad de Parkinson y las escalas de valoración utilizadas en los estudios existentes.

<b>ESTUDIOS</b>	<b>PORCENTAJE DE APATÍA</b>	<b>ESCALA UTILIZADA</b>
<b>Starkstein 1992</b>	42%	AS
<b>Aarsland 1999</b>	16,5%	NPI (7)
<b>Pluck and Brown 2002</b>	37,8%	AS
<b>Dujardin 2007</b>	32%	LARS
<b>Pedersen 2008</b>	38%	Parte I (ITEM 4), UPDRS
<b>Kulisevsky 2008</b>	48%	NPI

### **3.6 Diagnóstico de apatía**

Marín (1991) sugirió en sus primeras publicaciones que la apatía sólo es posible diagnosticarla después de una evaluación neuropsicológica que incluya la valoración del ambiente social y condiciones físicas del sujeto. Posteriormente se ha hecho hincapié en la importancia de la variabilidad individual en cuanto a los objetivos, intereses, actividades realizadas y expresividad emocional, las cuales están fuertemente influenciadas por una gran cantidad de factores culturales como la experiencia individual, la educación, la clase social y la edad. Todas estas circunstancias deben tenerse en cuenta a la hora de hacer un diagnóstico clínico de apatía. El problema surge a la hora de intentar establecer un diagnóstico formal de apatía en ausencia de criterios diagnósticos y la escasez de instrumentos diagnósticos disponibles.

En primer lugar para hacer un diagnóstico se requieren unos criterios válidos y fiables. Hasta el momento sólo están disponibles los de Marín (1991) adaptados por Starkstein (2000), que ya hemos detallado en la Tabla 4. La adaptación de Starkstein reestructuran los originales y abandonan el deterioro cognitivo como criterio de exclusión. En una última revisión de realizada por el mismo autor (Starkstein, 2008) también se incluye un criterio temporal.

El primer método para evaluar la apatía es la anamnesis que el neurólogo o neuropsicólogo realiza al paciente y cuidadores. Estos además le realizarán una serie de baterías neuropsicológicas para evaluar otros síndromes que a veces están asociados como son la depresión y el deterioro cognitivo.

Con los años y el estudio más profundo sobre este síntoma, se han elaborado una serie de cuestionarios elaborados para valorar la apatía:

La Apathy Evaluation Scale (AES) (Marín, 1991) es la escala más utilizada para evaluar la apatía en los estudios clínicos. La AES contiene 18 ítems y ha sido diseñada específicamente para evaluar el deterioro de los elementos conductuales, afectivos y cognitivos de la motivación. La AES ha sido validada y utilizada eficazmente en pacientes con apatía en pacientes con demencia secundaria a accidentes cerebrovasculares (Starkstein, 1993) y enfermedad de Parkinson (Starkstein, 1992), así como en enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Hay varias versiones de esta escala la autoadministrada por el paciente, la rellena por el cuidador o la que se realiza por el evaluador al paciente. Los datos disponibles en la EP son de fiabilidad pero no hay datos de validez. La Children's Motivation Scale es una variante de la AES para evaluar apatía en niños y adolescentes. Existe también la Apathy Scale (AS) que es la versión abreviada de 14 ítems y ha sido validada correctamente en pacientes con EP (Starkstein, 1992). Esta última se considera una escala recomendada para evaluar la apatía en la EP debido a que existen datos de validez y fiabilidad muy aceptables en pacientes con EP (Leentjens, 2008).

El Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings, 1994) es una escala neuropsiquiátrica que evalúa 10 dominios psicopatológicos en pacientes dementes y que se administra a cuidadores. Es la escala más utilizada en investigación y ensayos clínicos. El NPI incluye 10 subescalas: delirio, alucinaciones, agitación, depresión, ansiedad, euforia, apatía, desinhibición, irritabilidad y conducta motora aberrante (movimientos continuos de los pies *-pacing-*, compulsiones, etc.). Otras dos subescalas referentes al apetito y trastornos del sueño han sido añadidas. La subescala utilizada para investigar la apatía (subescala 7) incluye preguntas relacionadas con pérdida de interés, ausencia de motivación, disminución de la espontaneidad, disminución de la

afectividad, disminución del entusiasmo, pérdida de las emociones y desinterés para realizar nuevas actividades (Cummings, 1994; Levy, 1998). Esta escala se ha usado en numerosos estudios para evaluar la frecuencia y severidad de los síntomas neuropsiquiátricos en los pacientes con EP. En una reciente revisión se ha considerado como una escala sugerible para medir apatía en la EP y no como recomendable pues no hay datos métricos de la misma en la EP (Leentjens, 2008).

La Apathy Inventory (AI) es una escala que tiene tres ítems (Robert, 2002). Excepto los datos de su descripción original en la que se evaluaron 12 pacientes no se disponen de otros datos en pacientes con EP. Por lo que no se puede recomendar para evaluar la apatía en pacientes con EP (Leentjens, 2008).

El ítem 4 de la UPDRS también se recomienda para evaluar la apatía en la EP (Pedersen, 2008). Existen datos de validación en varias series de pacientes con EP. Pero al tratarse de un solo ítem no nos proporciona mucha información por lo que sólo puede considerarse una herramienta de screening.

Por último también está disponible, la escala realizada por Strauss and Sperry (2002), la “Dementia Apathy Interview and Rating”, que evalúa en pacientes dementes los cambios en la motivación, respuesta emocional y compromiso. Es una entrevista que se le realiza al cuidador y evalúa los cambios en las últimas 4 semanas en los ítems que estudia respecto a la situación previa. Es una escala útil que se podría aplicar a pacientes con demencia, pero no hay datos disponibles en pacientes con EP.

### **3.7 Escala LARS**

La escala LARS es una escala propuesta por Sockeel y su grupo en el año 2006. LARS o Lilly apathy rating scale fue descrita y diseñada para detectar y cuantificar la

apatía en la enfermedad de Parkinson. Si bien se han descrito diversos métodos para la medición de la apatía, no se cuenta con instrumentos estandarizados, adecuadamente validados para detectarla y evaluar su gravedad. El principal propósito de estos investigadores fue crear una escala estructurada que a través de una entrevista estandarizada detectara las distintas características de la apatía.

La escala ha sido desarrollada basada en los nuevos conceptos fisiopatológicos de apatía y en los principios conceptuales de apatía iniciados por Marín (Anexo 1). La escala consta de 33 ítems, divididos en 9 dominios. De estos dominios, 8 son las principales características de la apatía: Productividad diaria; Aficiones; Tomar la iniciativa; Búsqueda de novedades; Motivación; Respuesta emocional; y Vida social. El último dominio, el noveno, la autoconciencia, es un concepto propuesto por Stuss (2000). La auto y social consciencia es considerada como una habilidad metacognitiva necesaria para mediar la información desde el pasado social y personal a la historia actual con vistas a proyecciones al futuro. La disfunción de la autoconciencia en la apatía influye en una disminución de la autocrítica y adaptación conductual a los requerimientos sociales en pos de nuestro propio interés.

Los ítems son presentados como afirmaciones en la cual el paciente tiene que responder como sí o no, para evitar interpretaciones subjetivas como mucho o posible. A excepción de las primeras tres preguntas que está construida en base a una escala aditiva tipo Likert cuyo principal problema es que puede obtenerse una misma puntuación con diferentes combinaciones de ítems, lo que demuestra que la misma puntuación puede tener significados distintos, aunque esto debe evitarse por la consistencia interna de la propia escala. El resto de los ítems están codificados de forma binaria si/no, con una la condición adicional de “no aplicable” ítem al paciente o “no



clasificable” respuesta. Las respuestas están basadas en las emociones, pensamientos y actividades que el paciente siente en las 4 semanas previas. Cada uno de los nueve dominios constituye una subescala con igual peso en la puntuación global de la escala. El rango de puntuación varía entre -36 y +36 puntos, la mayor puntuación corresponde a mayor grado de apatía.

La validación de la escala se realizó en 159 pacientes con probable enfermedad de Parkinson, que fue definida de acuerdo con los criterios del *United Kingdom Parkinson's disease brain bank*. La población estudiada fue dividida en 3 grupos: 1) 47 individuos con enfermedad de Parkinson estable; 2) 73 sujetos con enfermedad de Parkinson fluctuante; y 39 individuos con enfermedad de Parkinson y diagnóstico de demencia de acuerdo con los criterios de la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). La incapacidad motora fue evaluada mediante la parte III de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS-III). Fueron elegidos 58 individuos sanos sin antecedentes de enfermedades psiquiátricas o neurológicas como grupo control, similares en cuanto a edad y nivel educativo. La apatía fue evaluada con la *Marin apathy evaluation scale* (AES) y la *Lille Apathy Rating Scale* (LARS) elaborada recientemente. Los síntomas depresivos se evaluaron por medio de la *Montgomery and Asberg depression rating scale* (MADRS). La eficiencia cognitiva global fue valorada con un puntaje global de la *Mattis Dementia Rating Scale*. Además un grupo independiente de médicos examinó a los individuos con enfermedad de Parkinson y analizó, sobre la base de un examen clínico y de una entrevista, si los pacientes presentaban depresión, apatía o ambas y el grado de compromiso neurológico (leve, moderado o grave).

Las principales propiedades psicométricas de la LARS obtenidas (validez interna, confiabilidad interobservador y confiabilidad *test-retest*) fueron satisfactorias. Los valores alfa entre los ítem y entre las subescalas fueron de 0.80 y 0.74, respectivamente, mientras que la confiabilidad estimada por el método de la división por mitades fue de 0.73 y alcanzó 0.84 después de la corrección con la fórmula de Spearman Brown. El coeficiente de correlación *test-retest* fue de 0.95 en la evaluación del subgrupo de 35 pacientes. La correlación intraclase utilizada para valorar la confiabilidad interobservador fue alta ( $r = 0.98$ ).

Según los autores, la LARS constituye un instrumento práctico y fiable para evaluar las múltiples áreas del síndrome de apatía. Los índices de validez estándar demostraron que esta escala es sensible y capaz de distinguir entre apatía y depresión. El establecimiento de una validez concurrente excelente constituye un primer paso para otorgarle a la LARS valor como *test* de screening.

Sus propiedades psicométricas la convierten en una herramienta adecuada, en particular para evaluar los cambios en las manifestaciones de apatía; en el futuro, puede constituir un instrumento útil para valorar la eficacia de los tratamientos potenciales para este síndrome al permitir subclasificar los diferentes componentes de la apatía. La realización de otros estudios permitirá demostrar la capacidad de la LARS para especificar el perfil de apatía de diferentes grupos de pacientes en relación a una etiología dada o a un nivel de gravedad.

Existe una necesidad creciente de evaluación de los síntomas no motores en la EP pues son los principales causantes de la discapacidad a largo plazo en estos pacientes. La apatía es de los síntomas conductuales más frecuentes e incapacitantes. Para su

diagnóstico, cuantificación y evaluación de la respuesta a posibles tratamientos es necesario de disponer de herramientas útiles y bien validadas. En castellano no hay escalas de apatía validadas. Nosotros basados en el análisis de la literatura hemos seleccionado la escala LARS para validarla al castellano por sus propiedades métricas y ser la escala con más potencial de todas las existentes para medir apatía en la Enfermedad de Parkinson. Esta escala además está basada en los nuevos conceptos teóricos de apatía, lo que permitirá diferenciar distintos mecanismos patogénicos en la génesis de este síndrome a la hora de evaluar a los pacientes.

## **MARCO EMPÍRICO**

## **II.PLANTEAMIENTOS Y OBJETIVOS**

La apatía en la enfermedad de Parkinson es un síndrome frecuente y muy incapacitante para el paciente. La importancia creciente de los síntomas no motores en la EP está suponiendo una mayor inversión de esfuerzo en la investigación de la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de estos. La apatía como síndrome frecuentemente asociado en la EP es de reciente conocimiento y se correlaciona con la presencia de deterioro cognitivo y/o depresión en estos pacientes. Existe una controversia en la actualidad sobre si la apatía es un síndrome con entidad propia independiente de la depresión y disfunción cognitivo.

La necesidad de cuantificar estos síntomas y los nuevos conocimientos sobre la fisiopatología subyacente ha propiciado la elaboración de nuevas escalas más acordes con lo que queremos medir. La mayoría de las escalas que miden la apatía en la EPI fueron creadas para el estudio de apatía en demencia, aunque algunas están validadas en esta enfermedad. La escala LARS es la primera escala de apatía creada específicamente para la EP y diseñada a partir de los nuevos conceptos de apatía. Además los estudios de validez y fiabilidad en la cohorte original hacen de ella una buena y útil herramienta para el estudio de apatía en la EP.

Por eso nos hemos planteado la siguiente hipótesis:

1. La adaptación española de *LARS (Lille Apathy Rating Scale)* obtendrá unos datos de validación distintos de la versión francesa pero dentro de los estándares.
2. La escala LARS en castellano es una herramienta útil para el diagnóstico de la apatía en la Enfermedad de Parkinson. La puntuación en la escala diferirán de forma estadísticamente significativa, entre los grupos diagnósticos estudiados: controles, enfermedad de Parkinson sin apatía y Enfermedad de Parkinson con

## *Objetivos*

apatía, haciendo de este test una herramienta útil en la distinción entre pacientes con EP apático y no apáticos.

3. La apatía es un síndrome independiente de la depresión y el deterioro cognitivo en la Enfermedad de Parkinson aunque la frecuencia será mayor en ambos subgrupos de pacientes.

Los objetivos planteados a raíz de estas hipótesis son:

1. Obtener datos de validación de la escala LARS en una población española de pacientes con Enfermedad de Parkinson.
2. Estudiar la influencia de la depresión y el deterioro cognitivo en la puntuación final de LARS.

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**



Para la evaluación de la hipótesis y la realización de los objetivos de este estudio hemos diseñado un estudio basado en la metodología que a continuación vamos a detallar. El diseño del estudio y la base de datos de recogida de la información han sido evaluados y aprobados por el Comité Ético del Hospital Clínico San Carlos.

## **1. GRUPO DE INVESTIGACIÓN**

La validación de esta escala se realizará en el Hospital Clínico de Madrid con la colaboración multidisciplinar del Servicio de Neurología y el Servicio de Preventiva. Además participarán el equipo de traductores. Los pacientes se seleccionarán en la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Los neurólogos y la neuropsicóloga participantes son parte de esta misma unidad. Todo ello será liderado y revisado por los directores de la tesis.

## **2. SUJETOS**

### **2.1 Pacientes**

El Hospital Clínico San Carlos cubre la asistencia especializada de la población madrileña perteneciente a los distritos de Chamberí, Latina y Carabanchel. Esto supone un total de 542.591 habitantes. De esta población, los pacientes con sospecha de parkinsonismo son derivados a neurología general y de ahí los pacientes con enfermedad de Parkinson se remiten a la Unidad de Trastornos del Movimiento.

Se seleccionarán un total de 130 pacientes con posible enfermedad de Parkinson en la consulta de la unidad de trastornos del movimiento por tres neurólogos. El reclutamiento será realizado mediante la captación de los pacientes en la consulta en

función de su decisión voluntaria de participar tras informarles de la posibilidad de hacerlo. La participación será no remunerada y todos los pacientes firmarán un consentimiento informado (Anexo 5).

Los criterios de inclusión utilizados serán:

1. Diagnóstico de enfermedad de Parkinson según los criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido.
2. Consentimiento del paciente para participar en el estudio.
3. Paciente mayor de 18 años.
4. Sin enfermedades sistémicas graves y estado médico estable durante los 3 meses consecutivos antes de la inclusión en el estudio.
5. Audición, visión y condiciones físicas adecuadas para realizar las evaluaciones o acudir a las entrevistas.

Los criterios de exclusión utilizados serán:

1. Duda diagnóstica o sospecha de parkinsonismo atípico
2. Cualquier patología del SNC, distinta de la enfermedad de Parkinson, que pueda afectar a la cognición (patología vascular cerebral, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, hidrocefalia, etc.)
3. Enfermedad sistémica grave o clínicamente significativa en los 6 meses anteriores y que pueda tener impacto en las capacidades mentales.
4. Presencia de hipoacusia grave, ambliopía o ceguera.
5. Presencia o historial de abuso de alcohol o drogas en los dos años previos al estudio.

## **2.2 Controles**

Se seleccionarán en el estudio un total de 70 controles. Serán reclutados de la población de acompañantes y cuidadores de los pacientes. A todos los controles se les informará del objetivo del proyecto y firmarán el consentimiento informado (Anexo 5).

Los criterios de inclusión serán:

1. Paciente mayor de 18 años y menor de 90
2. No padecer enfermedades sistémicas graves en el último año antes de la evaluación
3. No tener hipertensión y diabetes descontroladas
4. En la anamnesis no padecer ni haber padecido ninguna enfermedad del sistema nervioso central que pueda afectar a la cognición (ictus, demencia, enfermedad de Huntington, epilepsia, esclerosis múltiple, hidrocefalia, traumatismo craneoencefálico, etc)
5. Ausencia de diagnóstico previo de Enfermedad de Parkinson.
6. Audición, visión y condiciones físicas adecuadas para realizar las evaluaciones
7. Valor MEC > 26 valorado en la mismo momento de la selección
8. MADRS < 13 en el momento de la selección

## **3. INSTRUMENTOS DE MEDIDA**

### **3.1 Escala LARS de apatía**

La escala LARS es el objeto de este estudio. Las características de la escala ya han sido detalladas previamente. Es una escala administrada por el entrevistador y se

refiere a la situación del paciente en las 4 semanas previas a la entrevista. Tiene 33 ítems y el rango de la puntuación total es de -36 a +36 (a mayor puntuación más apatía).

Para la incorporación de la escala LARS en la batería neuropsicológica del estudio, se han realizado las siguientes fases preparatorias:

### ***Cesión de derechos***

Se ha pedido la autorización de uso de la escala a los autores de LARS, para poder utilizarla y realizar una validación de esta al castellano. Se ha obtenido el permiso vía mail por parte del Dr. Sockeel.

### ***Traducción al castellano***

El idioma original de la escala es el francés y se había publicado en inglés (Anexo 1). El estudio de validación original se realizó en Francia. Se constituyó un comité de traducción formado por un neurólogo experto en trastornos del movimiento y una neuropsicóloga experta en la aplicación de escalas y gran conocedora de muchos modelos de medida.

El método seguido para realizar la traducción ha sido el siguiente:

- Lectura inicial por el comité traductor de la escala para conocer la misma e identificar posibles problemas de:
  - equivalencia conceptual: preguntas con conceptos no aplicables a nuestro medio debido a diferencias culturales;
  - equivalencia semántica del ítem: si en la escala original algún ítem puede producir una palabra con diferencia semántica que equivale a algo socialmente no aceptable en el nuevo medio o que pueda llevar a confusión.

- equivalencia operacional: si la estructura de la escala tal cómo está construida es aplicable a la nueva población
- Selección de traductores. Los traductores son bilingües. Se realizó una reunión para poner en común la escala y plantear entre todos los métodos a seguir durante la traducción. Se insistió en la necesidad de realizar una traducción semántica de los ítems y no literal, con un lenguaje comprensible por la población española media. Se realizó:
  - Traducción directa: traducción de la escala del inglés al español y del francés al español.
  - “Back-Translation” o traducción inversa: traducción de la escala en español al francés (por un traductor no conocedor de la escala original).
  - Valoración de la concordancia de las traducciones: se realizó por parte del comité de traducción y con ayuda de los traductores una comparación entre la original francesa con la nueva retro-traducida, para poder comprobar si se preguntaban en la versión traducida del español las mismas cosas que en la original francesa. Para ello utilizamos el siguiente método: si el ítem decía lo mismo le otorgábamos el valor A; si el ítem tenía algunas palabras con sentido distinto, el valor B; y si los dos ítems tenían significado distinto, valor C. Tanto los que tenían B o C se revisaron de nuevo, hasta conseguir equivalencia semántica.
  - Se realizó el diseño de la escala a aplicar a los pacientes con la versión finalmente obtenida del proceso de traducción (Anexo 3).

### **3.2 Otras escalas administradas**

Se ha desarrollado por el grupo investigador un protocolo o batería neuropsicológica para evaluar en el paciente la situación cognitiva, la apatía y el estado anímico. Las escalas de medida seleccionadas para las distintas evaluaciones han sido las siguientes:

**1.- Evaluación de la apatía:** escala LARS, objeto del estudio (Sockeel, 2006). Las escalas de apatía más utilizadas para la investigación en la literatura (Leentjens, 2008) son la escala AES y de Marín, las cuales no están validadas al castellano por lo que no las hemos podido utilizar. Por ello hemos utilizado la subescala de apatía que forma parte de la escala de valoración conductual NPI o Inventario Neuropsicológico de Cummings (1994). Es una escala desarrollada inicialmente para valorar psicopatología en pacientes dementes. Este test es una entrevista estructurada dirigida al cuidador con buenos resultados de fiabilidad y validez en estudios de enfermedad de Parkinson. Un grupo de trabajo constituido por expertos liderados por Fernández (2008) recomiendan esta escala para la valoración de la psicopatología en pacientes con enfermedad de Parkinson no dementes o con cuidadores colaboradores (Anexo 4).

**2.- Evaluación de la situación cognitiva:** se han utilizado una serie de herramientas para realizar un diagnóstico cognitivo en los pacientes evaluados. Para el diagnóstico de demencia se han utilizado los criterios de demencia para la enfermedad de Parkinson recientemente publicados. Los test utilizados son los recomendados por el grupo de trabajo de la Movement Disorders Society (Dubois, 2007) para el diagnóstico de demencia de enfermedad de Parkinson y son:

- MEC: Mini-Examen Cognoscitivo. es una versión adaptada al castellano por Lobo (1999) del miniexamen del estado mental elaborado por Folstein en 1975. Es una escala de uso común en la evaluación de deterioro cognitivo. Las características esenciales que se evalúa son: orientación, atención, memoria, cálculo, lenguaje y capacidad visuoespacial. A diferencia de la versión de Folstein en la cual puntuación máxima es de 30, en la versión de Lobo es de 35. En la enfermedad de Parkinson el punto de corte para el deterioro cognitivo es de 26, aunque puede variar en aquellos pacientes sin estudios o con edad superior a 80 años (Dufouil, 2000).
- Test de Fluencia Verbal: el test proporciona información acerca de la integridad de las vías frontales implicadas en la recuperación de determinada información. El sujeto en un minuto tiene que evocar todas las palabras pertenecientes a una categoría fonológica o semántica. Ha demostrado en varios estudios gran sensibilidad en la detección de deterioro cognitivo en pacientes con EP. Se han utilizado la letra S y el grupo semántico “animales” para este estudio. Se ha utilizado el punto de corte  $\leq 9$  (como disfunción) en la variable fonémica y  $\leq 13$  para la variable semántica (Dubois, 2000)
- Test del Reloj: utilizado para evaluar las funciones ejecutivas y la capacidad visuoconstructiva (copia) (Sunderland, 1989). En nuestra batería para este estudio hemos utilizado el test del reloj espontáneo. Se puntúa según las recomendaciones de Cacho (1996) en un rango de 0 a 10. Hemos considerado patológico una puntuación menor de 8.
- Mattis Dementia Rating Scale (Mattis, 1988): utilizada con frecuencia en la valoración cognitiva de las demencias fronto-subcorticales evalúa 5 áreas: atención, iniciación y perseveración, abstracción y memoria (Lucas, 1998). El punto de corte utilizado para

deterioro cognitivo asociado a la Enfermedad de Parkinson ha sido 123 (máximo: 144) (Pagonabarraga, 2007).

3.- **Evaluación del estado anímico:** la escala utilizada es la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery and Asberg, 1979). Es una escala que la valoración de los síntomas los realiza el entrevistador. Incluye todos los ítems de depresión incluidos en el DSM-IV pero no incluye ítems sobre agitación o síntomas psicósomáticos. Tiene adecuados datos de validez y fiabilidad en muchos estudios de EP (Khan, 2004). También ha sido validada para pacientes mayores y con deterioro cognitivo leve. En este estudio hemos utilizado como punto de corte: 0-13 sin depresión;  $\geq 13$  depresión (Slawek, 2003).

## **4. PROCEDIMIENTO DE EVALUACIÓN DE LA ESCALA**

### **4.1 1º Fase o Prueba Piloto**

Con la versión definitiva de la escala se realizará un estudio piloto en 30 pacientes con Enfermedad de Parkinson que cumplan los criterios de inclusión y exclusión. El paciente será informado del objeto del estudio y firmará el consentimiento informado. Cada uno de ellos será evaluado por dos investigadores distintos de forma consecutiva en una entrevista en la que se administrará únicamente la escala LARS al sujeto. Con esta prueba se obtendrán datos sobre:

1. La comprensión de la escala: se analizará el grado de comprensión de los ítems y la posible existencia de ambigüedad de algunos de ellos mediante grupos de trabajo entre los investigadores y el paciente evaluado.



2. Formato de la escala: se investigará la manejabilidad de la misma y la facilidad de obtener la puntuación final. Para ello se tendrá en cuenta la opinión de los evaluadores.
3. Utilidad: duración de la entrevista y/o necesidad de entrenamiento. Se cronometrarán las evaluaciones de los pacientes por la escala LARS y se obtendrá una media de tiempo de duración de la entrevista con la escala.
4. Fiabilidad interobservador: la validez interobservador se calculará mediante el cálculo de la concordancia interobservadores. Esta determina el nivel de acuerdo obtenido al ser evaluada la misma muestra en las mismas condiciones por dos evaluadores distintos. En nuestro estudio utilizamos el índice Kappa. En la Tabla 6 se presentan los niveles de concordancia para los valores kappa (coincidentes con los del CCI) aunque, como indica Doménech (2002), estos valores son una guía para interpretar el índice kappa, aunque no deben seguirse estrictamente ya que el índice kappa varía según la situación que se esté estudiando y no existe un criterio claro ni único para interpretar un valor kappa concreto.

**Tabla 6:** Grados de concordancia para el valor Kappa

<b>&lt;0.2</b>	Concordancia muy débil
<b>0,21 - 0,40</b>	Concordancia débil
<b>0,41 - 0.60</b>	Concordancia moderada
<b>0.61 – 0,80</b>	Concordancia buena
<b>0,81 – 1.00</b>	<b>Concordancia excelente</b>

## **4.2. 2º Fase o Estudio de las Propiedades Métricas de la Escala**

En la entrevista en la que se seleccionará el sujeto a estudio, se le informará detalladamente y se obtendrá el consentimiento informado. Inmediatamente después se procederá a una entrevista médica, realizada por el neurólogo investigador principal, en la que se recogerán los datos demográficos, antecedentes médicos y personales. Se comprobará el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión. De igual medida se realizará con los controles.

En los pacientes con enfermedad de Parkinson se realizará además la evaluación del estado motor y la gravedad de la enfermedad de Parkinson. En cada paciente se utilizará la escala Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) y la escala Hoehn and Yahr (Anexo 3). Los pacientes fluctuantes se evaluarán en fase “on”.

Con una minientrevista realizada por el investigador se obtendrá un diagnóstico clínico de apatía del paciente. Este diagnóstico no se graduará en función de la gravedad, simplemente se considerará una respuesta dicotómica: si apatía o no apatía. Para este diagnóstico se utilizarán los criterios de Starkstein (2001) de apatía.

Se ha diseñado un cuestionario para la recogida de datos demográficos: edad, sexo, nivel de educación, antecedentes personales y datos sobre la afectación motora de la enfermedad de parkinson en el paciente (Anexo 2). Igualmente se ha diseñado un cuestionario para los controles (Anexo 2), dónde se recogerán los datos demográficos y de la situación cognitiva-conductual.

Esta segunda fase del estudio está diseñada para comprobar que la traducción obtenida cumple los criterios de validez y fiabilidad que son necesarios en las escalas de

medición de salud y que además nos va a permitir comparar y no sólo cuantificar la apatía sino comparar a unos individuos con otros.

A los pacientes seleccionados se les citará para realizar en menos de 1 mes una evaluación neuropsicológica de 1 hora de duración por un investigador con la batería neuropsicológica ya comentada. En esta entrevista se obtendrán mediante las escalas utilizadas datos sobre apatía, situación cognitiva y estado anímico.

Un subgrupo de pacientes (30) se citará en menos de 15 días para realizar un retest de la escala LARS con lo que posteriormente se calculará la fiabilidad test-retest.

Todos los datos obtenidos serán almacenados en una base de datos de Access para su posterior análisis.

## **5. ANÁLISIS Y METODO ESTADÍSTICO**

El procesamiento y análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS v.15.0. Para todas las pruebas se aceptó un valor de significación del 5%.

Se realizará, en primer lugar, un análisis descriptivo básico de la muestra y la estratificaremos según los resultados de las escalas administradas. A continuación se realizará un análisis detallado del grupo control, persiguiendo el objetivo de la obtención de datos normalizados y el estudio de posibles influencias sociodemográficas en los resultados. Las variables cualitativas se presentarán con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumirán con su media y desviación estándar (DE). El estudio de la normalidad se realizará mediante el test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov y mediante la inspección gráfica del histograma y diagrama de cajas de cada una de las variables continuas.

Se compararán las variables demográficas y las puntuaciones obtenidas en la batería neuropsicológica aplicada a casos y a controles. Se evaluará la asociación entre variables cualitativas con el test de chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. Las comparaciones de medias se realizarán mediante el test de la t de Student, previa realización del test de homogeneidad de varianzas de Levene si las variables siguieran una distribución normal.

Además del estudio sobre la validez y fiabilidad, en primer lugar analizaremos las características de aceptabilidad de la escala o lo que es lo mismo realizaremos una batería de pruebas basada en el proceso de respuesta. Se estudiará la capacidad de discriminación de los ítems del cuestionario a través del cálculo del índice de discriminación (ID) basado en la comparación de las medias (diferencia absoluta) de la puntuación en cada ítem entre dos grupos de sujetos con grupos extremos (33% con puntuación total superior y 33% con puntuación total inferior).

## **5.1 Pruebas de Fiabilidad**

Al hablar de fiabilidad no hablamos del instrumento sino de la situación dónde se realiza la medida. Hace referencia a si la escala funciona de manera similar bajo diferentes condiciones, dependientes del mismo instrumento, del tiempo de aplicación y del clínico que hace la medición. Es una medición del error que puede generar la escala si es inestable a distintas condiciones. En nuestro análisis hemos evaluado los siguientes aspectos de fiabilidad de la escala LARS:

- a) Consistencia interna de la escala: el nivel en que los diferentes ítems de la escala están relacionados entre sí. Si existe homogeneidad entre los ítems

nos indica que existe un acuerdo entre los mismos y que por tanto sus puntuaciones se pueden acumular y dar una puntuación global. Para el estudio de la consistencia interna de la escala se calculará la matriz de correlaciones entre los ítems de la escala. Se calcularán los coeficientes de correlación de Pearson entre los diferentes ítems de la escala, entre los ítems de la escala y la puntuación total (PT) de la misma, entre los ítems de cada subescala y la PT de las subescalas, y entre cada PT de la subescalas y la PT del test. Para corregir el efecto de que el ítem analizado forme parte de la PT de la escala se obtendrá también el coeficiente de correlación ítem-total corregido, a partir de la suma de todos los ítems de la escala analizada menos el ítem evaluado. Otra forma de analizar la contribución de cada ítem a la consistencia interna de la escala se basará en el cálculo del coeficiente alfa de Cronbach. Se obtendrá dicho coeficiente para el total de la escala y para los ítems que componen cada una de las subescalas. También se calculará el coeficiente alfa de Cronbach sin ese ítem para valorar el efecto del ítem sobre el valor global del coeficiente de la escala.

- b) Fiabilidad Test-Retest: es la concordancia obtenida entre los resultados del test al ser evaluada la misma muestra por el mismo evaluador en dos situaciones distintas. En nuestro estudio habrá en todos los casos una diferencia menor de 2 semanas. Para el estudio de fiabilidad (test-retest) de la escala evaluada en 30 pacientes se calculará el coeficiente de correlación de Pearson, el coeficiente de correlación intraclass (CCI), la comparación de medias apareadas mediante el test t- de Student para muestras relacionadas y

a través de la realización del gráfico de Bland y Altman. Este gráfico se basa en calcular las diferencias y los promedios (medias) entre cada par de valores y luego construir un diagrama de dispersión representando las diferencias en el eje de ordenadas y el valor medio en el eje de abscisas. Además se calculará la media y DE de la diferencia de las dos evaluaciones para dibujar en dicho gráfico los límites de acuerdo (IC 95% de la variable media de las diferencias) para la variable diferencia. La Tabla 7 muestra los niveles de concordancia test-retest para los valores del CCI (Doménech, 2002). En general un kappa >0,4 y CCI >0,7 se considera aceptable.

**Tabla 7: Grados de concordancia del CCI (Doménech, 2002)**

<b>&lt;0.2</b>	Concordancia muy débil
<b>0,21 - 0,40</b>	Concordancia débil
<b>0,41 - 0.60</b>	Concordancia moderada
<b>0.61 – 0,80</b>	Concordancia buena
<b>0,81 – 1.00</b>	<b>Concordancia muy buena</b>

## 5.2 Pruebas de Validez

Es el grado en que un instrumento de medida mide aquello que realmente pretende medir o sirve para el propósito para el que ha sido construido. A pesar de que se describen distintos tipos de validez, esta es un proceso unitario y es precisamente la validez la que permitirá realizar las inferencias e interpretaciones correctas de las

puntuaciones que se obtengan al aplicar un test y establecer la relación con la variable que se trata de medir. En el análisis de nuestros datos se calculará:

- a) Validez de contenido: se refiere a si los ítems elegidos y el cuestionario representan adecuadamente o son indicadores de lo que se pretende medir. Es un análisis teórico previo, que en el caso de la escala que nos ocupa ya está realizado por los investigadores que crearon la escala como en nuestra análisis inicial de elección de esta escala para realizar el trabajo.
- b) Validez de Constructo: evalúa el grado en que un instrumento refleja la teoría del fenómeno o del concepto que mide. La validez de constructo garantiza que las medidas que resultan de las respuestas del cuestionario pueden ser consideradas y utilizadas como medición del fenómeno que queremos medir. Se estudiará la validez de constructo de la escala mediante la realización de un análisis factorial. En dicho análisis se introducen las PT de cada subescala. Se estudiará las interrelaciones lineales entre las variables mediante la prueba de esfericidad de Bartlett, basada en el determinante de la matriz de correlaciones, que supone normalidad multivariable. A continuación se calculará la medida de adecuación muestral (KMO). Los valores de este índice oscilan entre 0 y 1, siendo mejores cuanto más cercanos a 1. Se realizará el gráfico de sedimentación que muestra el valor propio de cada uno de los componentes. Aquellos componentes con valores propios superiores o cercanos a la unidad se estudiarán con detenimiento. Se calculará la matriz de componentes calculada mediante rotación oblicua.

- c) Validez de Criterio: es la relación de la puntuación de cada sujeto con un gold estándar que tenga garantías de medir lo que deseamos medir. Cuando se compara con otro patrón de medida aplicado simultáneamente se llama validez concurrente. Se estudiará la correlación entre la PT de la escala y la PT de la escala NPI mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson. Para el cálculo del punto de corte de la PT que mejor discrimina entre apatía y no apatía se utilizará el criterio clínico como gold estándar. Para la variable continua PT se realizará una curva ROC (“Receiver Operating Characteristic”) con el fin de obtener una medida global de la exactitud de la prueba para el conjunto de todos los posibles puntos de corte. El área bajo la curva ROC (se simboliza como AUC “Area Under Curve”) es un valor comprendido entre 0,5 y 1 que se utiliza como medida de exactitud global; un área igual a 1 indica que una prueba diagnóstica perfecta, mientras que una prueba sin poder diagnóstico le corresponde un área igual a 0,5. Como regla general, la precisión de una prueba con el baremo del área bajo la curva (abc) es considerada baja si está entre 0.50 y 0.70; moderada si está entre 0.70 y 0.90; y alta si es superior a 0.90 (Fischer, 2003). Para cada variable la variable dependiente criterio clínico de apatía (sí vs no) se calculará el AUC junto a su intervalo de confianza al 95% y su significación estadística. Se calculará la sensibilidad, especificidad, acuerdo global e índice kappa para aquellos puntos de corte que maximicen los valores de sensibilidad y especificidad, junto a sus intervalos de confianza al 95%, en función de las coordenadas de la curva ROC.



### **5.3 Relación de apatía con depresión y deterioro cognitivo**

Se estudiará la relación entre la apatía, medida por el criterio clínico, y la depresión (puntuación obtenida en la escala MADRS) mediante un análisis de la variancia (ANOVA) de dos factores. La variable dependiente de dicho análisis será la PT de la escala de LARS, y como variables independientes se introducirán las variables dicotómicas apatía y depresión. Se calcularán la diferencia de medias, junto a sus intervalos de confianza al 95%, en la PT de la escala para el grupo de apatía y depresión por separado, y se estudiará la presencia de modificación de efecto en la PT de la escala mediante la significación estadística de la interacción.

Dicho análisis se reproducirá para cada una de la PT de cada subescala. De la misma manera se procederá al estudio de la relación entre apatía y el deterioro cognitivo (medida mediante la escala MATTIS).

### **5.4 Factores relacionados con la apatía**

Se realizará un estudio para valorar aquellas variables que se relacionan con la apatía, medida con la PT (variable continua) de la escala LARS. Inicialmente se realizará un análisis univariado donde se estudiarán aquellas variables de interés que se relacionan de manera estadísticamente significativa con la PT de la escala. El estudio de la asociación lineal (correlación) entre la PT de la escala y las variables continuas independientes del estudio se estudiará calculando el coeficiente de correlación de Pearson, si ambas variables mantienen una distribución normal, o el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman si alguna de las dos variables no se ajusta a una distribución normal. Dichos coeficientes presentan la propiedad de estar comprendidos

entre +1 (asociación lineal perfecta positiva) y -1 (asociación lineal perfecta negativa). Un valor nulo no indica ausencia de relación, sino ausencia de asociación lineal entre las variables. Para la comparación de medias entre variables con dos grupos se utilizará test de la t de Student, y para variables de más de dos grupos el ANOVA de un factor.

Se ajustará un modelo de regresión lineal múltiple introduciendo en el modelo aquellas variables que en el análisis univariado presentaron una  $p \leq 0,05$ . Los parámetros  $\beta$  del modelo de regresión lineal cuantifican los efectos sobre la respuesta (PT) del incremento de la variable independiente en una unidad. Los parámetros  $\beta$  del modelo de regresión son los valores medios para esa variable, ajustando por el resto de variables del modelo, y se expresarán con su correspondiente intervalo de confianza al 95%.

El modelo se acompaña junto al coeficiente de determinación  $r^2$  que es una medida de ajuste del modelo a los datos, se obtiene a partir de la razón entre la variación explicada y la total. Expresa la proporción de la variación total explicada por la recta de regresión, toma valores entre 1 (ajuste perfecto) y 0 (ajuste nulo). Se realizará un diagnóstico del modelo de regresión lineal múltiple comprobando el supuesto de normalidad de la distribución de residuales a través del gráfico de probabilidad normal.

## **IV. RESULTADOS**

Con el material y métodos expuestos previamente se han obtenido los resultados que se desarrollan a continuación.

## **1. ESTUDIO PILOTO**

Tras la traducción de la escala, en la prueba piloto que se ha realizado al inicio del presente estudio y que ha sido realizada en 30 pacientes, hemos analizado la comprensión de esta por los pacientes. Realizamos grupos de trabajo entre neurólogo, neuropsicólogo y pacientes y se realizó un análisis de la comprensión de todos los ítems que la componen. En este estudio hemos detectado que el ítem 30 era difícil de interpretar, y tras varias opciones y tras confrontarlo con varios pacientes, finalmente lo modificamos hasta dejarlo tal como aparece en la versión definitiva de esta escala (Anexo 3).

Consideramos que la escala era de fácil aplicabilidad, pues se trata de un test de administración sencilla y sin dificultad en el conteo de la puntuación final. El tiempo de aplicación oscila entre los 9-11 minutos, con una media de 10,11 (DE: 0,54).

En este grupo de pacientes realizamos el análisis de la fiabilidad inter-observador mediante el cálculo del índice kappa que fue de 0,93 con un IC 95% (0,86-0,99) con una  $p < 0,001$ .

## **2. DATOS DESCRIPTIVOS**

### **2.1 Análisis de las variables sociodemográficas**

En el estudio, tal como se detallaba en material y métodos, han participado 130 casos y 70 controles. En la muestra de casos el 60% son varones y la edad media es de

71,6 (DE: 8,1). El 74,6% de los sujetos no tienen estudios o tienen estudios básicos. El estado motor de los casos de la muestra se distribuyen según la escala de Hoehn y Yahr con la siguiente proporción: estadio I: 26,2%; estadio II: 55,4%; estadio III: 16,2%; estadio IV: 1,5% y estadio V: 0,8%. Los casos tienen una media en la escala UPDRS III de 22,9 (DE: 10,9). El tiempo medio de evolución de los pacientes con Enfermedad de Parkinson de la muestra es muy variable, con una mediana calculada en meses de 49 (RIQ: 26,75-113,23). En la tabla 8 mostramos los estadísticos descriptivos de la muestra seleccionada de forma detallada.

La descripción de las características de los controles apareados por edad y sexo se muestra en la tabla 8. En las características demográficas (edad, sexo y nivel educativo) no hay diferencias significativas entre los casos y controles (Tabla 8).

## **2.2 Análisis de la muestra según la batería neuropsicológica**

Los estadísticos descriptivos de los resultados de la batería de pruebas neuropsicológicas aplicadas a los pacientes con Enfermedad de Parkinson se muestran en la tabla 8.

En los criterios de selección de los controles se exigía tener un MEC > 26 y MADRS < 13. La media de MEC para los controles es de 33,33 (DE: 1,72) y del MADRS 2,9 (DE: 3,7). La diferencia con la media en estos mismos test con la serie de casos, es claramente significativa en ambos casos ( $p < 0,001$ ) (Ver tabla 8).

La media de puntuación del total de casos en la escala LARS es de -14,5 (DE: 9,1) y en los controles es de -25 (DE: 5,5) siendo muy significativa la diferencia entre ambas muestras ( $p < 0,000$ ).

**Tabla 8:** Características demográficas y clínicas de los pacientes y los controles.

	<b>Pacientes con EP (n=130) media±DE</b>	<b>Grupo Control (n=70) media±DE</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>	71,6 ±8,1	69,41±8,7	0,070
<b>Sexo (V/M)</b>	(78/52)	(39/31)	0,557
<b>Nivel educativo <i>n</i> (%)</b> - Sin estudios - Básicos - Medios - Superiores	15 (11,5) 82 (63,1) 25 (19,2) 8 (6,2)	13 (18,6) 38 (54,3) 12 (17,1) 7 (10)	0,375
<b>Tiempo de evolución (meses) <i>mediana (RIQ)</i></b>	49(26,75-113,23)		
<b>Hoehn y Yahr <i>n</i> (%)</b> 1 2 3 4 5	34 (26,2) 72 (55,4) 21 (16,2) 2 (1,5) 1 (0,8)		
<b>UPDRS-I UPDRS-II UPDRS-III UPDRS-IV</b>	2,9±2,3 7,8±5,7 22,9±10,9 1,55±3,2		
<b>MEC</b>	30,7±3,8	33,30±1,72	<0,001
<b>MADRS</b>	8,6±4,6	2,9±3,7	<0,001
<b>LARS PT</b>	-14,5±9,1	-25±5,5	<0,001
<b>MATTIS</b>	127±14		
<b>NPI <i>mediana (RIQ)</i></b>	1,6±2,1		
<b>Fluencia Semántica</b>	14,4±4,8		
<b>Fluencia Fonética</b>	9,1±4,8		
<b>Test del Reloj</b>	8,9±2,2		

DE: Desviación Estandar ; EP: Enfermedad de Parkinson; UPDRS: Unified Parkinson Disease Rating Scale; MEC: Minexamen Cognitivo; MADRS: Montgomery and Asberg Depression Rating Scale; MATTIS: Mattis Dementia Rating Scale

Hemos dividido los pacientes en función los puntos de corte utilizados para tener una mayor información de la muestra analizada. Del total de pacientes solamente un 15,4% están deprimidos según la escala MADRS y el 29,2% de los pacientes tiene deterioro cognitivo según el test MATTIS. El resto de la muestra clasificada según los puntos de corte de los distintos test neuropsicológicos aplicados, se puede observar en la tabla 9.

La proporción de apáticos y no apáticos basada en el diagnóstico clínico del investigador utilizando los criterios diagnósticos de Starkstein et al. (2000) es la siguiente: 53,8% no apáticos y 46,2% apáticos.

**Tabla 9:** Distribución de las casos según los test utilizados en el estudio.

<b>BATERÍA NEUROPSICOLÓGICA</b>	<b>CASOS n(%)</b>
<b>MEC</b>	
≥26	118 (90,8)
<26	12 (9,2)
<b>MADRS</b>	
<13	110 (84,6)
≥13	20 (15,4)
<b>MATTIS</b>	
≥123	92 (70,8)
<123	38 (29,2)
<b>Fluencia semántica</b>	
>13	72 (55,4)
≤13	58 (44,6)
<b>Fluencia fonética</b>	
>9	52 (40)
≤9	78 (60)
<b>Test del Reloj</b>	
≥8	108 (83,1)
<8	22 (16,9)

MEC: Miniexamen Cognitivo; MATTIS: Mattis Dementia Rating Scale ;  
MADRS: Montgomery and Asberg Rating Scale

### **3. PROPIEDADES PSICOMÉTRICAS DE LA ESCALA**

#### **3.1 Pruebas basadas en el proceso de respuesta**

En la tabla 10 mostramos los estadísticos descriptivos de los ítems que componen la escala.

En relación a los índices estadísticos de posición y dispersión (tabla 10) observamos como la mayoría de los ítems presentan valores medios cercanos a 0, que coincide en el valor medio del rango de posibles valores de los ítems de la escala (rango de -2 a 2). Los ítems 20, 21, 24, 32 y 33 presentan valores medios cercanos a 1. Los ítems 1 y 3 presentan valores medios iguales o superiores a 1.

Al analizar la variabilidad de los ítems, y en función del rango de valores de las opciones de respuesta (-2 a 2), se obtienen valores de desviación estándar en cada uno de los ítems cercanos a 1 (que es la variabilidad esperable si la distribución de los ítems es uniforme cuando la opción de respuesta es de 5 opciones). Destacar los ítems 5, 21, 21,32 y 33 que presentan poca variabilidad en sus opciones de respuesta, con valores de DE inferiores a 0,4.

Al tratarse de una escala administrada por el investigador se recogieron el 100% de todos los datos computables y la puntuación media ha sido de  $-14,5 \pm 9,1$ .

El análisis de frecuencias de respuestas de los ítems para buscar el efecto techo y suelo se observa en la tabla 11. En el análisis detallado de los ítems observamos que el ítem 20, 21, 24 y 32 tiene efecto suelo (>90% respuestas se acumulan en el valor inferior).

Se estudió la capacidad de discriminación de los ítems del cuestionario a través del cálculo del índice de discriminación basado en la comparación de las medias de



**Tabla 10:** Características descriptivas de los ítems de la escala utilizada.

	Recuento	Media	Desviación típica	Mín	Máx	Mediana	P25	P75
ITEM1	130	-1,6	0,9	-2	1	-2	-2	-2
ITEM2	130	-0,1	0,6	-2	2	0	0	0
ITEM3	130	-1,0	1,1	-2	2	-1	-2	-1
ITEM4	130	0,5	0,5	-1	1	0	0	1
ITEM5	130	0,1	0,4	-1	1	0	0	0
ITEM6	130	-0,7	0,7	-1	1	-1	-1	-1
ITEM7	130	-0,7	0,6	-1	1	-1	-1	-1
ITEM8	130	-0,3	0,9	-1	1	-1	-1	1
ITEM9	130	-0,6	0,7	-1	1	-1	-1	0
ITEM10	130	0,2	0,9	-1	1	1	-1	1
ITEM11	130	0,0	1,0	-1	1	0	-1	1
ITEM12	130	-0,2	0,9	-1	1	-1	-1	1
ITEM13	130	-0,6	0,7	-1	1	-1	-1	-1
ITEM14	130	-0,3	0,8	-1	1	-1	-1	0
ITEM15	130	-0,4	0,8	-1	1	-1	-1	0
ITEM16	130	-0,6	0,7	-1	1	-1	-1	-1
ITEM17	130	-0,7	0,6	-1	1	-1	-1	-1
ITEM18	130	-0,1	0,9	-1	1	0	-1	1
ITEM19	130	-0,2	0,9	-1	1	-1	-1	1
ITEM20	130	-0,9	0,4	-1	1	-1	-1	-1
ITEM21	130	-0,9	0,4	-1	1	-1	-1	-1
ITEM22	130	-0,7	0,7	-1	1	-1	-1	-1
ITEM23	130	-0,7	0,6	-1	1	-1	-1	-1
ITEM24	130	-0,8	0,5	-1	1	-1	-1	-1
ITEM25	130	0,0	0,8	-1	1	0	-1	1
ITEM26	130	-0,3	0,9	-1	1	-1	-1	1
ITEM27	130	-0,6	0,7	-1	1	-1	-1	0
ITEM28	130	0,2	0,8	-1	1	0	-1	1
ITEM29	130	-0,4	0,8	-1	1	-1	-1	0
ITEM30	130	-0,4	0,9	-1	1	-1	-1	1
ITEM31	130	-0,1	0,9	-1	1	0	-1	1
ITEM32	130	-0,9	0,4	-1	1	-1	-1	-1
ITEM33	130	-0,8	0,6	-1	1	-1	-1	-1

*Mín: Mínimo; Max:Máximo;P25: Percentil 25; P75: Percentil 75*

puntuación en cada ítem entre dos grupos de sujetos con puntuaciones extremas (33% con puntuación total superior y 33% con puntuación total inferior).

## Resultados

**Tabla 11:** Porcentaje de respuestas en los ítems. Efecto suelo y efecto techo.

	Opciones	N	% del N		Opciones	N	% del N
ITEM1	-2	104	80,00		1	16	12,31
	-1	10	7,69	ITEM17	-1	99	76,15
	0	7	5,38		0	20	15,38
	1	9	6,92		1	11	8,46
ITEM2	-2	3	2,31	ITEM18	-1	54	41,54
	-1	17	13,08		0	29	22,31
	0	100	76,92		1	47	36,15
	1	7	5,38	ITEM19	-1	69	53,08
	2	3	2,31		0	22	16,92
ITEM3	-2	49	37,69		1	39	30,00
	-1	51	39,23	ITEM20	-1	120	92,31
	0	9	6,92		0	6	4,62
	1	19	14,62		1	4	3,08
	2	2	1,54	ITEM21	-1	118	90,77
ITEM4	-1	1	0,77		0	7	5,38
	0	66	50,77		1	5	3,85
	1	63	48,46	ITEM22	-1	108	83,08
ITEM5	-1	3	2,31		0	7	5,38
	0	106	81,54		1	15	11,54
	1	21	16,15	ITEM23	-1	99	76,15
ITEM6	-1	101	77,69		0	21	16,15
	0	15	11,54		1	10	7,69
	1	14	10,77	ITEM24	-1	118	90,77
ITEM7	-1	108	83,08		0	3	2,31
	0	9	6,92		1	9	6,92
	1	13	10,00	ITEM25	-1	39	30,00
ITEM8	-1	76	58,46		0	46	35,38
	0	19	14,62		1	45	34,62
	1	35	26,92	ITEM26	-1	83	63,85
ITEM9	-1	93	71,54		0	7	5,38
	0	23	17,69		1	40	30,77
	1	14	10,77	ITEM27	-1	87	66,92
ITEM10	-1	40	30,77		0	29	22,31
	0	20	15,38		1	14	10,77
	1	70	53,85	ITEM28	-1	33	25,38
ITEM11	-1	56	43,08		0	42	32,31
	0	12	9,23		1	55	42,31
	1	62	47,69	ITEM29	-1	79	60,77
ITEM12	-1	66	50,77		0	30	23,08
	0	19	14,62		1	21	16,15
	1	45	34,62	ITEM30	-1	89	68,46
ITEM13	-1	101	77,69		0	8	6,15
	0	11	8,46		1	33	25,38
	1	18	13,85	ITEM31	-1	54	41,54
ITEM14	-1	71	54,62		0	34	26,15
	0	32	24,62		1	42	32,31
	1	27	20,77	ITEM32	-1	118	90,77
ITEM15	-1	78	60,00		0	9	6,92
	0	26	20,00		1	3	2,31
	1	26	20,00	ITEM33	-1	106	81,54
ITEM16	-1	100	76,92		0	16	12,31
	0	14	10,77		1	8	6,15

**Tabla 12:** Índice de discriminación (ID) de los ítems de la escala.

	PT<= -20,00			PT>-11,00+			ID
	Recuento	Media	Desviación típica	Recuento	Media	Desviación típica	
ITEM1	44	-1,98	0,15	40	-1,15	1,14	0,83
ITEM2	44	-0,20	0,51	40	0,23	0,70	0,43
ITEM3	44	-1,57	0,85	40	-0,18	1,20	1,39
ITEM4	44	0,11	0,39	40	0,68	0,47	0,56
ITEM5	44	0,02	0,34	40	0,28	0,45	0,25
ITEM6	44	-0,93	0,33	40	-0,30	0,85	0,63
ITEM7	44	-0,91	0,42	40	-0,55	0,75	0,36
ITEM8	44	-0,77	0,52	40	0,18	0,90	0,95
ITEM9	44	-0,93	0,33	40	-0,08	0,76	0,86
ITEM10	44	-0,30	0,88	40	0,73	0,60	1,02
ITEM11	44	-0,41	0,90	40	0,50	0,78	0,91
ITEM12	44	-0,68	0,67	40	0,45	0,75	1,13
ITEM13	44	-0,91	0,36	40	-0,20	0,91	0,71
ITEM14	44	-0,73	0,59	40	0,23	0,80	0,95
ITEM15	44	-0,84	0,48	40	0,25	0,81	1,09
ITEM16	44	-0,98	0,15	40	-0,23	0,89	0,75
ITEM17	44	-0,77	0,52	40	-0,60	0,67	0,17
ITEM18	44	-0,30	0,82	40	0,23	0,86	0,52
ITEM19	44	-0,48	0,76	40	0,25	0,90	0,73
ITEM20	44	-1,00	0,00	40	-0,80	0,56	0,20
ITEM21	44	-0,95	0,21	40	-0,93	0,35	0,03
ITEM22	44	-0,84	0,48	40	-0,45	0,85	0,39
ITEM23	44	-0,89	0,39	40	-0,38	0,77	0,51
ITEM24	44	-0,91	0,42	40	-0,78	0,58	0,13
ITEM25	44	-0,25	0,72	40	0,50	0,68	0,75
ITEM26	44	-0,66	0,75	40	0,15	0,98	0,81
ITEM27	44	-0,82	0,45	40	-0,15	0,70	0,67
ITEM28	44	-0,27	0,66	40	0,78	0,58	1,05
ITEM29	44	-0,55	0,73	40	-0,18	0,78	0,37
ITEM30	44	-0,73	0,66	40	-0,03	1,00	0,70
ITEM31	44	-0,25	0,89	40	0,00	0,82	0,25
ITEM32	44	-1,00	0,00	40	-0,80	0,52	0,20
ITEM33	44	-0,86	0,35	40	-0,70	0,65	0,16

PT: Puntuación total de la escala LARS; ID: Índice de Discriminación

El índice de discriminación calculado para cada ítem de la escala se muestra en la tabla 12. Este índice determina la selectividad del ítem para distinguir entre los grupos de pacientes que tienen valores extremos en la puntuación total de la escala. Este

índice va de -2 a +2. Observamos que los índices más bajos son los que tienen los ítems 20, 21, 24, 31, 32 y 33.

## **3.2 Pruebas de Fiabilidad**

### **3.2.1 Consistencia Interna de la escala**

Se ha realizado el análisis de la consistencia interna de la escala LARS utilizando el test de correlación de Pearson. Inicialmente se ha llevado a cabo un análisis de correlación entre los 33 ítems de la escala mediante una matriz de correlaciones (Tabla 13). En este análisis se ha encontrado bajas correlaciones entre los ítems de los distintos dominios y más altas entre los que pertenecen a los mismos dominios. El coeficiente más bajo encontrado es de -0,28 (ítem 1-ítem 28) y el más alto es de 0,45 (ítem 15-ítem16). Las correlaciones entre los ítems del mismo dominio muestran un máximo de 0,45 (ítem 15-ítem 16) y mínimo de -0,10 (ítem 30-ítem 31). Los valores de los coeficientes de correlación de los ítems de cada subescala expresados en medias (DE), máximos y mínimos y el alfa de Cronbach, se muestran en la tabla 14.

El alfa de Cronbach global de la escala LARS es de 0,81. Con una correlación media inter-ítem de 0,11 (DE: 0,01). Por lo tanto, este es el valor del índice de homogeneidad.

Tabla 13: Matriz de correlaciones inter-ítems

	PD		AF			INI				BN				M				RE				P				VS				AC				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	
1	1,00																																	
2	0,42	1,00																																
3	0,27	0,25	1,00																															
4	0,22	0,14	0,42	1,00																														
5	0,24	0,14	0,20	0,13	1,00																													
6	0,31	0,03	0,17	0,12	0,26	1,00																												
7	0,10	0,05	0,08	0,05	0,09	0,23	1,00																											
8	0,22	0,17	0,25	0,11	0,23	0,21	0,00	1,00																										
9	0,33	0,28	0,33	0,19	0,31	0,37	0,02	0,32	1,00																									
10	0,09	0,22	0,32	0,33	0,00	0,13	0,08	0,31	0,20	1,00																								
11	0,04	0,06	0,16	0,25	-0,06	0,16	0,11	0,19	0,24	0,34	1,00																							
12	0,18	0,15	0,21	0,16	0,06	0,14	0,05	0,18	0,19	0,26	0,27	1,00																						
13	0,22	0,17	0,26	0,18	0,07	0,14	0,09	0,25	0,20	0,18	0,16	0,41	1,00																					
14	0,17	0,11	0,35	0,15	0,05	0,14	0,14	0,11	0,19	0,11	0,22	0,32	0,19	1,00																				
15	0,32	0,03	0,30	0,07	0,17	0,40	0,20	0,28	0,33	0,14	0,18	0,31	0,31	0,43	1,00																			
16	0,31	0,12	0,22	0,15	0,37	0,32	0,08	0,25	0,38	0,04	0,16	0,16	0,23	0,34	0,45	1,00																		
17	0,01	-0,06	-0,05	0,10	0,07	0,02	0,15	0,06	0,05	-0,08	0,13	0,06	-0,02	0,25	0,21	0,20	1,00																	
18	0,11	0,05	0,17	0,11	0,15	0,08	0,16	0,09	0,06	0,13	0,08	0,16	0,15	0,17	0,00	0,04	-0,14	1,00																
19	0,10	0,07	0,19	0,07	0,15	0,06	0,11	0,11	0,17	0,04	0,08	0,10	0,19	0,30	0,22	0,19	-0,09	0,07	1,00															
20	0,03	0,03	-0,06	0,01	0,05	0,10	0,07	0,23	0,24	0,13	0,19	0,26	0,16	0,09	0,18	0,14	0,08	0,06	0,09	1,00														
21	0,01	-0,02	-0,07	0,06	0,07	-0,02	-0,07	-0,05	-0,07	-0,06	-0,11	-0,06	-0,05	-0,05	-0,03	-0,03	-0,10	0,00	0,14	0,14	1,00													
22	0,22	0,25	0,08	0,21	0,03	0,00	0,07	0,16	0,25	0,02	0,09	0,14	0,27	-0,11	0,11	0,17	0,23	-0,05	-0,09	0,12	0,03	1,00												
23	0,06	0,13	0,20	0,21	0,13	0,05	-0,06	0,28	0,34	0,15	0,19	0,25	0,34	0,05	0,26	0,17	0,06	-0,10	0,02	0,24	0,02	0,43	1,00											
24	0,20	0,14	-0,04	-0,09	0,04	-0,07	0,10	0,06	0,06	0,04	0,06	0,02	0,17	-0,07	-0,08	-0,12	-0,02	0,05	0,00	-0,08	0,04	0,05	-0,06	1,00										
25	0,11	0,18	0,13	0,13	0,10	0,07	0,11	0,16	0,17	0,24	0,06	0,24	0,19	0,04	0,11	-0,04	-0,05	0,21	0,12	0,03	0,05	0,08	0,11	-0,07	1,00									
26	0,13	0,16	-0,02	0,07	0,04	0,03	0,07	0,07	0,11	0,05	-0,03	0,22	0,20	0,13	0,13	0,30	0,05	0,01	0,12	0,06	-0,07	0,19	0,10	0,00	0,20	1,00								
27	0,15	0,06	0,23	0,13	0,17	0,09	0,28	0,01	0,20	0,04	0,15	0,18	0,26	0,22	0,32	0,33	0,07	0,10	0,19	0,22	-0,04	0,10	0,07	-0,03	0,15	0,38	1,00							
28	-0,28	-0,02	0,31	0,20	0,05	0,13	0,05	0,30	0,27	0,24	0,27	0,21	0,20	0,21	0,31	0,14	0,01	0,05	0,24	0,11	-0,06	0,05	0,27	-0,06	0,27	0,11	0,15	1,00						
29	0,02	0,04	0,02	-0,03	0,18	-0,01	0,06	0,07	0,07	0,05	0,15	0,09	0,11	0,20	0,09	0,11	0,14	-0,06	-0,07	0,06	-0,08	0,12	0,14	0,36	-0,04	0,01	0,13	0,14	1,00					
30	0,09	-0,03	0,06	0,12	-0,05	0,01	0,13	0,17	0,10	0,11	0,15	0,14	0,05	0,11	0,31	0,13	-0,03	0,00	0,26	0,18	0,11	0,11	0,10	0,00	0,15	0,06	0,26	0,14	0,05	1,00				
31	0,09	0,05	-0,07	0,03	0,17	-0,04	-0,04	0,10	0,01	0,01	-0,05	-0,06	0,08	-0,09	0,06	0,06	-0,06	-0,09	0,07	0,19	0,24	0,09	0,06	-0,17	0,16	0,06	0,03	0,05	-0,10	0,22	1,00			
32	0,19	0,20	0,08	0,15	-0,10	-0,06	-0,03	0,15	0,15	0,19	0,26	0,32	0,21	0,15	0,12	0,08	0,04	-0,03	-0,06	0,37	-0,04	0,29	0,27	0,06	-0,09	0,04	0,01	0,11	0,10	0,13	0,03	1,00		
33	0,02	0,08	-0,04	0,10	-0,12	-0,03	-0,10	-0,01	0,03	0,10	0,08	-0,03	-0,15	0,07	-0,06	0,03	0,19	0,01	-0,01	-0,02	-0,10	0,02	0,02	0,00	-0,09	0,02	0,06	0,06	0,10	-0,02	-0,10	0,05	1,00	

En la tabla 15 se muestra la correlación ítem con la puntuación total (PT-LARS) de la escala así como la correlación y alfa de Cronbach corregidos por la eliminación de cada ítem. En todos los casos al realizar el análisis eliminando el ítem, la correlación entre los ítems y la PT de la escala LARS disminuye y el alfa de Cronbach se mantiene o disminuye. La correlación máxima es de 0,60 (ítem 15) y la mínima es de 0,02 (ítem 21). La prueba de las dos mitades de la escala se ha calculado haciendo una distribución aleatoria en dos mitades de los ítems de la escala obtenemos un alfa de Cronbach para la primera mitad de 0,73 y para la segunda mitad de 0,60 y correlación por el método de Spearman-Brown de 0,82.

**Tabla 14:** Correlación entre los ítems de cada subescala de LARS.

	<i>Media</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Varianza</i>	<i>Alfa de Cronbach</i>
<b>PD</b>	0,42	0,42	0,42	0,00	0,57
<b>AF</b>	0,25	0,13	0,42	0,29	0,45
<b>INI</b>	0,20	0,00	0,37	0,02	0,48
<b>BN</b>	0,27	0,16	0,41	0,01	0,59
<b>M</b>	0,31	0,20	0,45	0,01	0,65
<b>RE</b>	0,08	0,00	0,14	0,00	0,22
<b>P</b>	0,09	-0,07	0,43	0,03	0,28
<b>VS</b>	0,15	0,01	0,38	0,01	0,41
<b>AC</b>	0,05	-0,10	0,22	0,01	0,20

PD: Productividad diaria; AF: Aficiones; INI: Tomar la iniciativa; BN: Búsqueda de novedades; M: Motivación; RE: Respuesta emocional; P: Preocupación; VS: Vida social; AC: Autoconciencia.

La correlación entre cada ítem y la puntuación total de la subescala (PT-Sub) a la que pertenece muestra un máximo de 0,90 y un mínimo 0,31. Además hemos calculado el alfa de Cronbach de cada subescala o dominio, siendo el máximo es de 0,72 para la subescala VS y el mínimo es de 0,22 para la subescala RE (Tabla 16).

El análisis de correlación de cada ítem con la puntuación total de cada subescala corregido por la eliminación de cada ítem se muestra en la tabla 16. En esta tabla se muestran las correlaciones y el alfa de Cronbach corregidos por la eliminación de cada ítem. En el análisis se observa que el caso de los ítems 5, 7, 17, 18, 24, 25, 32 y 33 el grado de concordancia o alfa de Cronbach aumenta. En todo el análisis la correlación entre los ítems y la PT corregida al eliminar el ítem disminuye.

El análisis de correlación entre las distintas subescalas muestra una correlación máxima de 0,71 y mínima de 0,056 y la media de correlación entre las subescalas es 0,32 (DE=0,03).

Finalmente se ha realizado un análisis de correlaciones con el test de Pearson entre la puntuación de cada subescala con la PT-LARS. En este análisis se obtiene un alfa de Cronbach de 0,76 y una correlación máxima de 0,71 y una correlación mínima 0,41. El análisis de correlaciones realizado utilizando una corrección por eliminación de una subescala se muestra en la tabla 13. En este análisis el alfa de Cronbach disminuye al eliminar cada subescala y en todos los casos además la correlación disminuye al eliminar cada subescala.

**Tabla 15:** Correlación entre los ítems y la puntuación total de la escala.

	<b>r</b>	<b>r-correctada</b>	<b>Alfa de Cronbach-correctada</b>
<b>ITEM 1</b>	0,48	0,40	0,79
<b>ITEM2</b>	0,37	0,31	0,80
<b>ITEM3</b>	0,52	0,43	0,79
<b>ITEM4</b>	0,42	0,37	0,80
<b>ITEM5</b>	0,33	0,29	0,80
<b>ITEM6</b>	0,37	0,30	0,80
<b>ITEM7</b>	0,28	0,21	0,80
<b>ITEM8</b>	0,50	0,43	0,80
<b>ITEM9</b>	0,56	0,51	0,80
<b>ITEM10</b>	0,44	0,36	0,80
<b>ITEM11</b>	0,44	0,35	0,80
<b>ITEM12</b>	0,53	0,45	0,80
<b>ITEM13</b>	0,53	0,47	0,80
<b>ITEM14</b>	0,49	0,41	0,80
<b>ITEM15</b>	0,60	0,54	0,80
<b>ITEM16</b>	0,52	0,46	0,80
<b>ITEM17</b>	0,18	0,11	0,81
<b>ITEM18</b>	0,25	0,16	0,81
<b>ITEM19</b>	0,36	0,27	0,80
<b>ITEM20</b>	0,34	0,30	0,80
<b>ITEM21</b>	0,02	-0,03	0,81
<b>ITEM22</b>	0,35	0,28	0,80
<b>ITEM23</b>	0,42	0,36	0,80
<b>ITEM24</b>	0,10	0,04	0,81
<b>ITEM25</b>	0,37	0,30	0,80
<b>ITEM26</b>	0,34	0,25	0,80
<b>ITEM27</b>	0,46	0,40	0,80
<b>ITEM28</b>	0,47	0,40	0,80
<b>ITEM29</b>	0,24	0,16	0,81
<b>ITEM30</b>	0,37	0,28	0,80
<b>ITEM31</b>	0,16	0,06	0,81
<b>ITEM32</b>	0,31	0,28	0,80
<b>ITEM33</b>	0,10	0,02	0,81

*r*: Coeficiente de correlación de Pearson



**Tabla 16:** Correlación ítem con la puntuación total de la subescala.

	<b>Correlación ítem-PTsub</b>	<b>Correlación ítem-PTsub corregida</b>	<b><math>\alpha</math>-Cronbach</b>	<b><math>\alpha</math>-Cronbach si se elimina el ítem</b>
<b>PD</b>			0,57	
Item 1	0,90	0,42		
Item 2	0,78	0,42		
<b>AF</b>			0,45	
Item 3	0,91	0,42		0,22
Item 4	0,67	0,41		0,23
Item 5	0,45	0,20		<b>0,49</b>
<b>INI</b>			0,48	
Item 6	0,69	0,41		0,29
Item 7	0,45	0,10		<b>0,54</b>
Item 8	0,68	0,26		0,44
Item 9	0,67	0,37		0,32
<b>BN</b>			0,59	
Item 10	0,68	0,37		0,52
Item 11	0,69	0,36		0,54
Item 12	0,72	0,43		0,46
Item 13	0,59	0,34		0,55
<b>M</b>			0,65	
Item 14	0,75	0,47		0,55
Item 15	0,77	0,52		0,52
Item 16	0,71	0,46		0,56
Item 17	0,55	0,28		<b>0,67</b>
<b>RE</b>			0,22	
Item 18	0,64	0,08		<b>0,25</b>
Item 19	0,69	0,15		0,11
Item 20	0,39	0,14		0,17
Item 21	0,41	0,13		0,17
<b>P</b>			0,28	
Item 22	0,68	0,30		0,01
Item 23	0,64	0,29		0,05
Item 24	0,31	-0,05		<b>0,40</b>
Item 25	0,59	0,07		<b>0,35</b>
<b>VS</b>			0,72	
Item 26	0,67	0,49		0,67
Item 27	0,65	0,53		0,68
Item 28	0,58	0,41		0,70
Item 29	0,50	0,33		0,72
<b>AC</b>			0,67	
Item 30	0,72	0,53		0,57
Item 31	0,66	0,45		0,61
Item 32	0,36	0,24		<b>0,69</b>
Item 33	0,31	0,13		<b>0,71</b>

PD: Productividad diaria; AF: Aficiones; INI: Tomar la iniciativa; BN: Búsqueda de novedades; M: Motivación; RE: Respuesta emocional; P: Preocupación; VS: Vida social; AC: Autoconciencia

**Tabla 17:** Correlación de cada Subescala con la Puntuación total de LARS

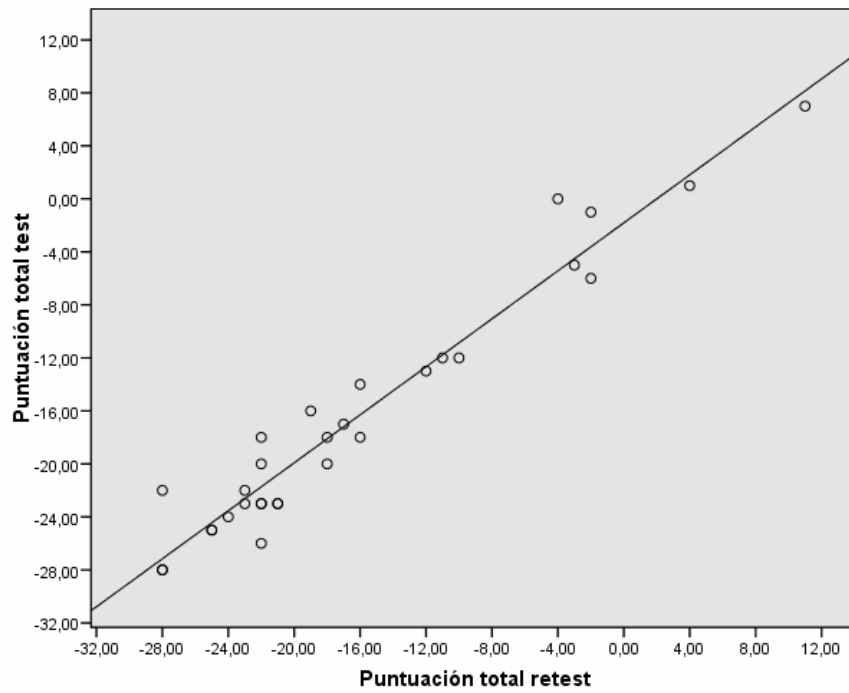
	<b>Correlación PTsub-PT</b>	<b>Correlación PTsub-PT corregida</b>	<b><math>\alpha</math>-Cronbach si se elimina la subescala</b>
<b>PD</b>	0,51	0,40	0,74
<b>AF</b>	0,60	0,48	0,73
<b>INI</b>	0,69	0,56	0,71
<b>BN</b>	0,71	0,55	0,72
<b>M</b>	0,65	0,49	0,73
<b>RE</b>	0,45	0,31	0,75
<b>P</b>	0,56	0,44	0,74
<b>VS</b>	0,62	0,47	0,73
<b>AC</b>	0,41	0,26	0,76

PD: Productividad diaria; AF: Aficiones; INI: Tomar la iniciativa; BN: Búsqueda de novedades; M: Motivación; RE: Respuesta emocional; P: Preocupación; VS: Vida social; AC: Autoconciencia

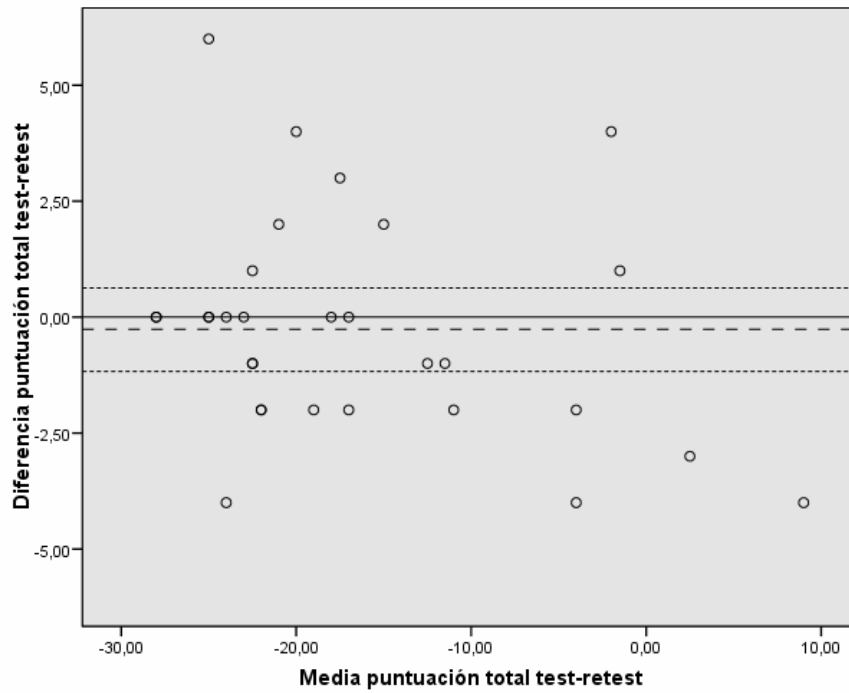
### 3.2.2 Fiabilidad Test-Retest

En la fiabilidad test-retest evaluada en 30 pacientes se obtuvo un CCI de 0,97 IC95% (0,94-0,99) con una  $p < 0,001$ , calculado mediante un ANOVA de medidas repetidas. Además se ha obtenido una correlación calculada por el test de correlación de Pearson de 0,97 con una  $p < 0,001$ . La diferencia de medias en la puntuación total entre los dos momentos no mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,55$ ) (-0,26 IC 95% (-1,17-0,63)).

En la figura 12 mostramos la representación gráfica mediante el diagrama de dispersión o de puntos de la correlación entre la puntuación total del test y el retest.



**Figura 12:** Fiabilidad Test-Retest de la escala LARS.



**Figura 13:** Gráfico de Bland y Altman para la fiabilidad Test-Retest.

*Línea continua: línea de referencia para la diferencia de medias de "0"; Línea de rayas: diferencia de medias; Líneas de puntos: intervalo de confianza 95% de la diferencia de medias*

En la figura 13 hemos realizado un gráfico de Bland y Altman. En el diagrama de dispersión hemos representado en el eje de ordenadas la diferencia de medias absoluta entre ambas mediciones, y en el eje de abscisas el promedio de ambas mediciones. En dicha figura objetivamos que muy pocas mediciones han concordado perfectamente (diferencia igual a cero). La distribución de la diferencia se mantiene en todo el rango de puntuaciones. A medida que aumenta el valor de la media de las puntuaciones totales en ambos momentos, no se aprecian ninguna tendencia en la distribución de las diferencias de medias. La distribución de la diferencias de medias está bastante equilibrada a ambos lados del valor 0, tanto en el rango de diferencias positivas como negativas, indicando la distribución aleatorio de los puntos en torno a la diferencia “0”.

### **3.3 Pruebas De Validez**

#### **3.3.1 Validez De Constructo**

La validez de constructo de la escala se ha evaluado mediante una técnica de factorización (análisis de componentes principales). El análisis de los componentes principales se ha realizado introduciendo la puntuación total de las 9 subescalas del cuestionario.

Un requisito previo para realizar el análisis de componentes principales es el de evidenciar interrelaciones lineales entre las variables. Para descartar la hipótesis de que todas las correlaciones son cero y de que la nube de puntos no es esférica, se estudió la prueba de esfericidad de Bartlett, basada en el determinante de la matriz de correlaciones, que supone normalidad multivariable. El resultado del test estadístico

( $p < 0,001$ ) nos lleva a afirmar que puede rechazarse la hipótesis de esfericidad de la matriz de correlaciones.

A continuación se calculó la medida de adecuación muestral (KMO). Los valores de este índice oscilan entre 0 y 1, siendo mejores cuanto más cercanos a 1. El valor obtenido fue de 0,786 (valor moderado).

La figura 14 muestra el gráfico de sedimentación que muestra el valor propio de cada uno de los componentes. El valor propio de los dos primeros componentes es superior a 1 y los autovalores de los componentes 3 y 4 son cercanos a la unidad (0,969 y 0,939, respectivamente). Este gráfico de sedimentación sugiere el estudio del análisis factorial con 3, 4 y 5 componentes.

Se decidió, bajo criterio clínico y tras el análisis de las agrupaciones obtenidas por las agrupaciones de las puntuaciones de las nueve subescalas en los componentes, analizar la solución de 4 factores. El conjunto de los 4 primeros componentes explica el 67,52% de la varianza de los datos.

La tabla 18 muestra la matriz de componentes calculada mediante rotación oblicua. Dicha matriz permite estudiar la interpretabilidad de cada componente. En la tabla 18 se muestran las agrupaciones obtenidas de las subescalas. En el factor 1 (CI) se han agrupado las subescalas PD, AF e INI. En el factor 2 (E) se han agrupado las subescalas BN, M y VS. En el factor 3 (IA) está compuesto únicamente por la escala P. Finalmente, el Factor 4 (AC) se han agrupado AC y RE.

La tabla 18 muestra la correlación de los 4 componentes, Observamos que las correlaciones entre los 4 componentes estudiados presentan valores con un mínimo de 0,053 (componente 3 con el componente 1) y un valor máximo de 0,381 (componente 2

Gráfico de sedimentación

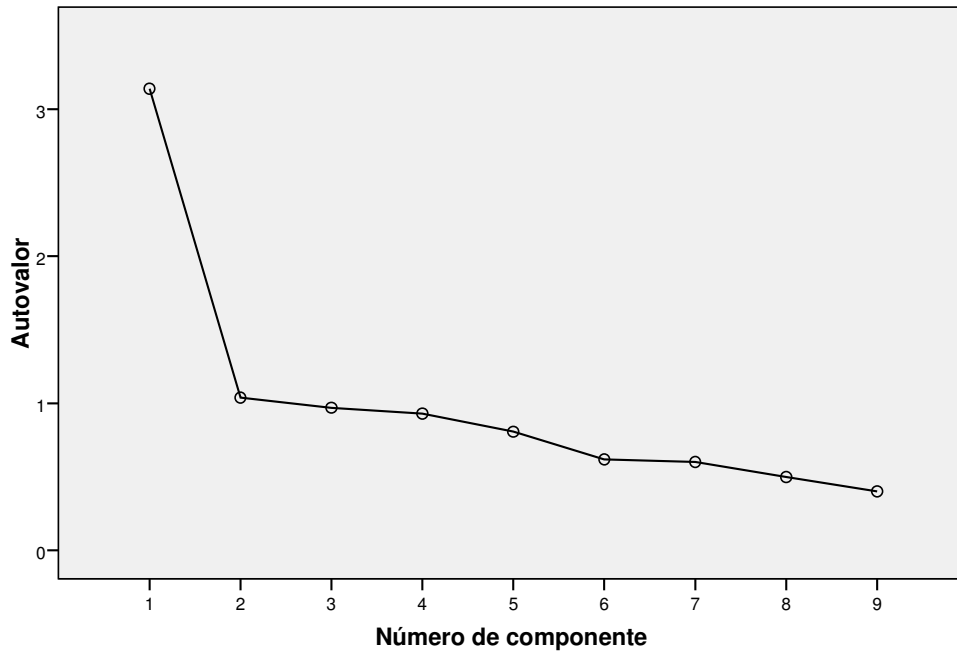


Figura 14: Gráfico de Sedimentación.

Tabla 18: Análisis de los factores después de rotación oblicua y la matriz de correlación entre los factores oblicuos.

Variable	Factor 1 CI	Factor 2 E	Factor 3 IA	Factor 4 AC
Matriz de configuración <sup>a</sup>				
PD	,805	-,318	,381	,033
AF	,713	,156	-,016	-,049
INI	,592	,295	,087	-,003
BN	,249	,436	,300	,077
M	,214	,711	-,214	,040
RE	,223	-,002	-,298	,760
P	,222	,115	,810	-,042
VS	-,185	,851	,269	-,043
AC	-,242	,018	,322	,776
Matriz de correlaciones de componentes <sup>b</sup>				
CI	1,000	,381	,053	,239
E	,381	1,000	,135	,275
IA	,053	,135	1,000	,158
AC	,239	,275	,158	1,000

AC: Autoconciencia; CI: Curiosidad Intelectual; E: Emoción; IA: Iniciar la Acción; PD: Productividad diaria; AF: Aficiones; INI: Tomar la iniciativa; BN: Búsqueda de novedades; M: Motivación; RE: Respuesta emocional; P: Preocupación; VS: Vida social; AC: Autoconciencia

con el 1). Los valores de correlación obtenidos son bajas, haciendo plausible la independencia entre los 4 factores.

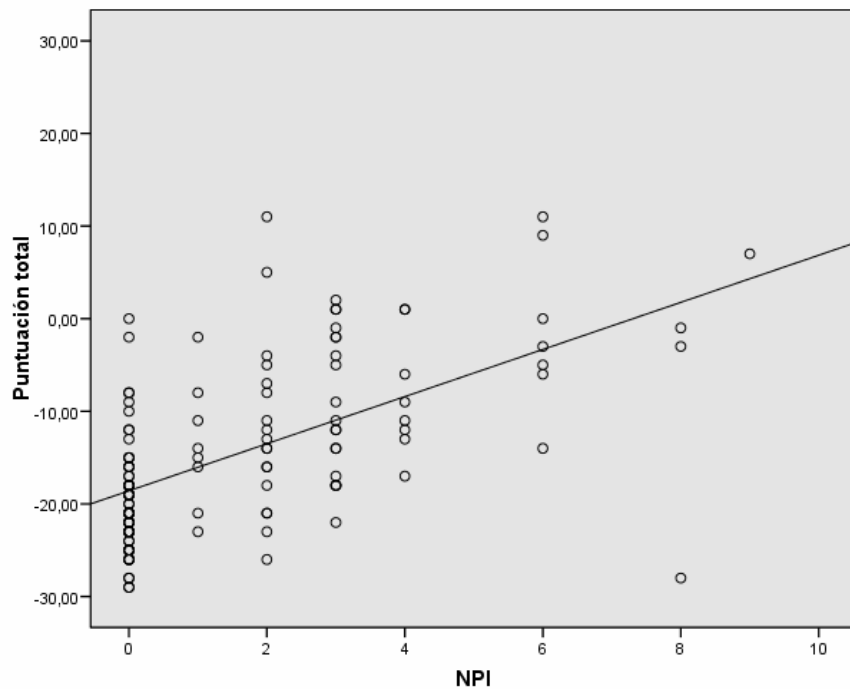
### **3.3.2 Validez De Criterio**

La validez de criterio o concurrente ha sido calculada inicialmente por la correlación entre LARS validada y la subescala apatía del NPI y en segundo lugar mediante la realización de una curva ROC entre la escala LARS y el diagnóstico clínico de apatía realizado por el investigador, considerado el gold standard.

La correlación entre la Puntuación Total de la escala LARS en la muestra y la subescala apatía de NPI es moderada, 0,61 (Figura 15). Un análisis pormenorizado de la correlación de NPI con cada una de las subescalas de LARS muestra una correlaciones relativamente bajas siendo la mayor correlación con la subescala CI con una  $r$ : 0,63 y la mínima con E con una  $r$ : 0,24. Las correlaciones de NPI con IA es de  $r=0,47$  y con AC es de  $r=0,30$ .

Cómo medida de precisión diagnóstica se realizó un estudio de la sensibilidad y especificidad mediante la realización de curvas ROC. La sensibilidad y la especificidad dependen del punto de corte empleado para definir los resultados positivos y negativos de una prueba; al cambiar el punto de corte, la sensibilidad aumenta mientras que la especificidad disminuye, o viceversa. En el presente trabajo, y como es más habitual, se selecciona el punto de corte más próximo a la esquina superior izquierda, puesto que es el punto que resulta en el menor número de errores globales: falsos negativos + falsos positivos. Esto sugiere que el área bajo la curva ROC (ABC) se puede emplear como un índice conveniente de la exactitud global de la prueba: la exactitud máxima

correspondería a un valor de ABC de 1 y la mínima a uno de 0.5 (si fuera menor de 0.5 debería invertirse el criterio de positividad de la prueba).

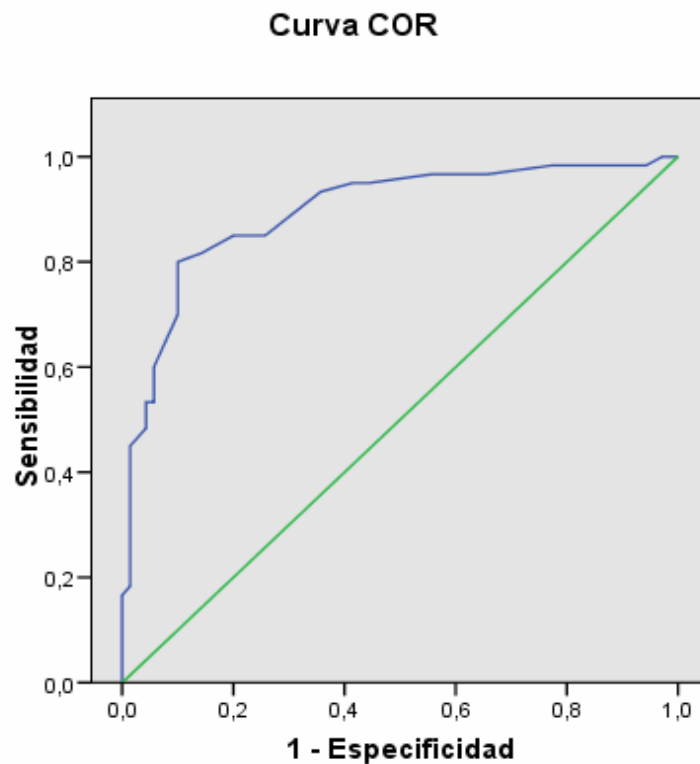


**Figura 15:** Correlación entre la PT LARS y el NPI.

En la figura 16 se muestra la curva ROC realizada utilizando la PT de la escala LARS y el diagnóstico clínico realizado por el investigador. Se han analizado las diferentes especificidades y sensibilidades para los distintos puntos de corte posibles (Tabla 19). El área bajo la curva de la curva ROC obtenida es de 0,86 con un IC95% (0,84-0,95) con una  $p < 0,001$ . El punto de corte seleccionado de la curva ROC realizada que maximiza los valores de sensibilidad y especificidad, y que por tanto se ha seleccionado, es -14. Además este punto de corte es el que presenta el índice kappa más alto en relación al criterio clínico de apatía.



La media de la puntuación total de los casos de la escala LARS es de -14,51 (DE: 9,15) y la media de la puntuación total de los controles de la escala LARS es de -25 (DE: 5,52) (Figura 17). Hemos calculado el punto de corte de LARS respecto a los controles, calculando la media de la puntuación total de LARS en el grupo control menos 2,5 DE. El punto de corte obtenido mediante esta fórmula es de -11.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

**Figura 16:** Curva ROC para la variable Puntuación Total de LARS. PT-LARS vs Apatía por investigador

La discordancia entre el punto de corte calculado por diagnóstico clínico y el punto de corte calculado mediante la comparación con los controles nos permite hacer

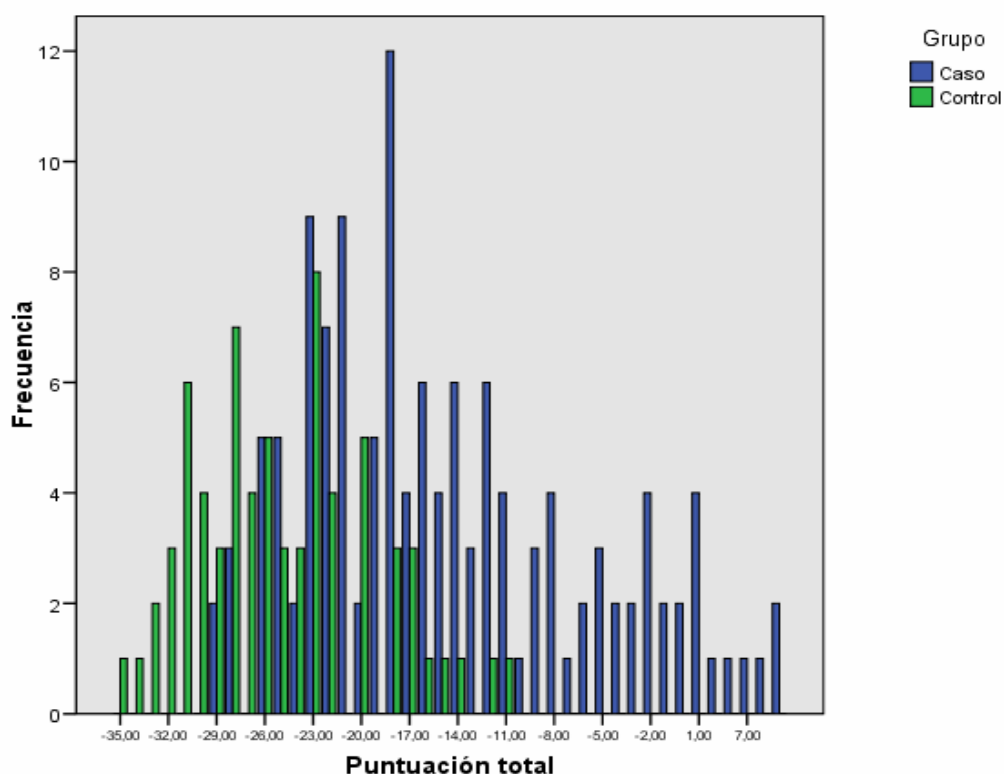
una la siguiente interpretación: No apatía entre -36 a -15, apatía leve desde -14 a -11 y apatía -11 a +36.

Cómo medida de precisión de la escala hemos calculado el Error Estándar de la Media (EEM) que ha sido de 1,1.

**Tabla 19:** Criterios de validez, sensibilidad y especificidad y punto de corte para la escala LARS respecto al gold estándar vs diagnóstico de apatía por investigador.

PUNTO DE CORTE	ACUERDO GLOBAL	Kappa	SENSIBILIDAD IC 95%	ESPECIFICIDAD IC 95%
≥10	0,75	0,49	53,33 (39,88-66,79)	94,29 (88,13-100)
≥11	0,78	0,56	60 (46,77-73,23)	94,29 (88,13-100)
≥12	0,8	0,59	66,67 (53,91-79,43)	91,43(84,16-98,70)
≥13	0,81	0,61	70 (57,57-82,43)	90 (82,26-97,74)
≥14	0,85	0,70	80 (69,05-90,95)	90 (82,26-97,74)
≥15	0,83	0,67	81,67 (71,04-92,29)	85,71(76,80-94,63)
≥16	0,82	0,65	85 (75,13-94,87)	80 (69,92-90,98)

IC 95%: intervalo de confianza 95%



**Figura 17:** Diagrama de barras de la distribución de frecuencias de PT LARS de los casos y los controles

## 4. RELACIÓN DE LA APATÍA CON OTRAS VARIABLES.

### 4.1 Apatía y Depresión

Hemos analizado la serie de casos de pacientes con Enfermedad de Parkinson en función del diagnóstico de apatía y depresión. Para ello hemos utilizado el diagnóstico clínico por el investigador, para la valoración de la presencia o ausencia de apatía, y la puntuación en MADRS recodificada según el punto de corte 13 para valorar la ausencia o presencia de depresión (Tabla 20).

**Tabla 20:** Distribución de casos en función del diagnóstico de apatía (apatía clínica por investigador) y depresión (MADRS).

<b>GRUPO</b>	<b>NO DEPRESIÓN n (%)</b>	<b>DEPRESIÓN n (%)</b>
<b>NO APATÍA n (%)</b>	67(51,5)	3(2,3)
<b>APATÍA n (%)</b>	43 (33,1)	17(13,1)

Se ha realizado un ANOVA de dos factores en el que la variable dependiente es PT-LARS y los dos factores introducidos en el análisis son la apatía valorada por el clínico y la ausencia o presencia de depresión según la puntuación obtenida en en MADRS. En este análisis se muestra que la media de PT LARS para pacientes apáticos y no apáticos es diferente de forma significativa ( $p < 0,001$ ); la media de PT LARS es diferente en pacientes deprimidos y no deprimidos ( $p = 0,033$ ) y que la interacción entre ambos factores (apatía y depresión) no es estadísticamente significativa ( $p = 0,502$ ), lo que supone que el valor de PT LARS es independiente de la depresión (Tabla 21). A partir de los resultados obtenidos podemos afirmar que las diferencias de medias en la puntuación total de la escala entre apáticos y no apáticos, son iguales entre ambos estratos de depresión.

Se ha realizado un análisis detallada de las subescalas en el que pretendemos observar si la puntuación de estas son diferentes en cada grupo de pacientes (apáticos si/no y deprimidos si/no) y si además son diferentes entre los dos grupos.

**Tabla 21:** ANOVA de dos factores de LARS para diagnóstico de apatía y depresión.

	N	PT LARS Media±DE	p
<b>APATÍA</b>	60	-7,31±0,99	,000
<b>NO APATÍA</b>	70	-17,17±2,01	
<b>DEPRESIÓN</b>	20	-9,82±2,14	0,033
<b>NO DEPRESIÓN</b>	110	-14,66±0,67	

Se ha observado que en E, CI, AC, en el grupo depresión no hay diferencias significativas entre ellos, por lo que la diferencia de la PT LARS observada en el análisis inicial es a expensas de la diferencia observada en IA. En cambio en el grupo de apatía si/no la única subescala en la que no hay diferencias entre apáticos y no apáticos es en la subescala AC. En cambio en todas las comparaciones realizadas no se aprecia la presencia de una interacción significativa (Tabla 22). Las diferencias de medias entre apáticos y no apáticos se mantienen constantes en ambos grupos de depresión.

**Tabla 22:** ANOVA de dos factores de subescalas de LARS para el diagnóstico apatía y depresión.

	CI Media±DE	p	E Media±DE	p	IA Media±DE	p	AC Media±DE	p
APATÍA	-0,19±0,53	0,00	-1,63±0,20	0,07	-2,18±0,42	0,02	-1,76±0,21	0,12
NO APATÍA	-5,67±1,10		-2,50±9,42		-4,44±0,87		-2,53±0,44	
P interacción apatía*depresión	0,74		0,97		0,18		0,46	
DEPRESIÓN	-2,13±1,17	0,19	-1,9±0,44	0,51	-2,18±0,93	0,02	-2,10±0,47	0,83
NO DEPRESIÓN	-3,73±0,36		-2,21±0,14		-4,43±0,29		-2,20±0,15	

*La diferencia de medias es significativa con  $p < 0,05$*

## 4.2 Apatía y Deterioro Cognitivo

A continuación, hemos analizado la serie de casos de pacientes con Enfermedad de Parkinson, al igual que hemos hecho con la depresión, en función del diagnóstico de apatía y deterioro cognitivo. Para ello hemos utilizado el diagnóstico clínico de apatía por el investigador y la puntuación en la escala MATTIS según el punto de corte 123 para diferenciar presencia o ausencia de deterioro cognitivo (Tabla 23).

**Tabla 23:** Distribución de casos en función del diagnóstico de apatía (apatía clínica por investigador) y deterioro cognitivo (MATTIS).

GRUPO	NO DETERIORO COGNITIVO n (%)	DETERIORO COGNITIVO n (%)
NO APATÍA n (%)	61(46,9)	9(6,9)
APATÍA n (%)	31(23,8)	29(22,3)

Posteriormente se ha realizado un ANOVA de dos factores en el que la variable dependiente es PT LARS y hemos comparado su valor en los dos grupos realizados previamente. En este análisis se muestra que el valor de PT LARS para pacientes apáticos y no apáticos es diferente de forma significativa ( $p=0,000$ ); el valor de PT LARS es diferente en pacientes con y sin deterioro cognitivo ( $p=0,002$ ) y la interacción entre ambos factores no es estadísticamente significativa ( $p=0,739$ ), lo que supone que el valor de PT LARS es independiente del deterioro cognitivo (Tabla 24).

**Tabla 24:** ANOVA de LARS para diagnóstico de apatía y deterioro cognitivo

	N	LARS PT Media±DE	p
<b>APATÍA</b>	60	-7,97	0,000
<b>NO APATÍA</b>	70	-18,19	
<b>DETERIORO COGNITIVO</b>	38	-10,80	0,002
<b>NO DETERIORO COGNITIVO</b>	92	-15,36	

Se ha realizado un análisis de las subescalas en el que pretendemos observar si en estas la puntuación de cada una también es diferente en los dos grupos de pacientes creados (apáticos si/no y deterioro cognitivo si/no). Se ha observado que en E y AC en el grupo deterioro cognitivo si/no, no hay diferencias significativas entre ellos, por lo que la diferencia de la PT LARS observada en el análisis de la puntuación global de la escala es a expensas de la diferencia observada en CI e IA. En cambio en el grupo de apatía si/no la única subescala en la que no hay diferencias entre apáticos y no apáticos es la subescala AC. En todos los análisis dentro de cada subescala, la interacción entre ambos factores no resultó estadísticamente significativa (Tabla 25).

**Tabla 25:** ANOVA de subescalas de LARS para el diagnóstico apatía y depresión.

	CI Media±DE	p	E Media±DE	p	IA Media±DE	p	AC Media±DE	p
APATÍA	-0,43±0,47	0,00	-1,68±0,18	0,00	-2,35±0,37	0,00	-1,86±0,19	0,11
NO APATÍA	-5,86±0,66		-2,54±0,25		-5,09±0,52		-2,38±0,27	
P interacción apatía*DC	0,71		0,31		0,43		0,49	
DETERIORO COGNITIVO	-2,32±0,70	0,04	-1,86±0,27	0,10	-2,66±0,55	0,00	-1,96±0,28	0,34
NO DETERIORO COGNITIVO	-3,97±0,41		-2,36±0,15		-4,77±0,32		-2,27±0,16	

DC: Deterioro Cognitivo; La diferencia de medias es significativa con  $p < 0,05$

El mismo análisis realizado entre la puntuación total de LARS y la escala MATTIS de deterioro cognitivo se ha realizado para las otras variables que miden deterioro en orden a buscar las diferencias entre ellas y PT LARS (Tabla 26). En todos los casos la PT de LARS es independiente de la puntuación en MEC, fluencia fonética, fluencia semántica y test del reloj. Únicamente en el caso de la fluencia fonética el valor de la p de la interacción se encuentra en el límite de la significación estadística ( $p=0,05$ ).

**Tabla 26:** ANOVA entre la Puntuación total de LARS y MEC, Fluencia Fonética, Fluencia Semántica y Test del Reloj

Variable dependiente	P interacción entre apatía*variable
<b>MEC</b>	0,14
<b>Fluencia Semántica</b>	0,42
<b>Fluencia Fonética</b>	0,05
<b>Test del Reloj</b>	0,70



## **5. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PUNTUACIÓN TOTAL DE LARS**

Aunque el estudio no está diseñado para sacar resultados sobre los factores que influyen en la en la puntuación final de la escala validada, hemos realizado unos análisis preliminares de aquellos factores medidos en el estudio que posteriormente con el diseño adecuado podremos concluir.

La variable dependiente de este análisis es la puntuación total final de la nueva escala validada (LARS) y como variables independientes se han estudiado la edad, sexo, nivel educativo, tiempo de evolución de la enfermedad de Parkinson, estadio de Hoehn & Yahr, MADRS, MATTIS y la escala UPDRS (I-IV). La tabla 27 muestra las medias de la puntuación total del MADRS en función del sexo y del nivel educativo, sin apreciarse diferencias estadísticamente entre los grupos para ninguna de ellas ( $p=0,797$  y  $p=0,254$ , respectivamente). La tabla 27 muestra los coeficientes de correlación entre la puntuación total de la escala y el resto de factores de estudio descritos previamente. Todas las variables muestran coeficientes de correlación estadísticamente significativos excepto el tiempo de evolución de la enfermedad de Parkinson y el UDRRS IV. La correlación más alta es la encontrada con la UPDRS I que es de 0,58. Posteriormente la correlaciones más altas son las encontradas con el estadio motor valorado tanto por Hoehn & Yahr como por UPDRS III, aunque esta correlación es baja.

**Tabla 27:** Medias de la puntuación total de la escala LARS en función del nivel educativo y sexo.

	N	Media	Desviación típica
<b>Nivel de estudios</b>			
Sin estudios	15	-10,20	10,08
Estudios básicos	82	-15,15	9,28
estudios medios	25	-15,40	8,07
Estudios superiores	8	-13,38	8,47
<b>Sexo</b>			
Hombre	78	-14,35	8,56
Mujer	52	-14,77	10,06

**Tabla 28:** Validez convergente de la escala LARS.

	Correlación r(p)
<b>Edad</b>	0,29 (0,001)
<b>Sexo</b>	0,076 (0,797)
<b>Nivel educativo</b>	0,25 (>333)
<b>Tiempo de evolución EP</b>	0,008 (0,924)
<b>Hoehn &amp; Yahr</b>	0,37 (0,000)
<b>UPDRS I</b>	0,58 (0,000)
<b>UPDRS II</b>	0,19 (0,035)
<b>UPDRS III</b>	0,37 (0,000)
<b>UPDRS IV</b>	0,08 (0,382)
<b>MADRS</b>	0,43 (0,000)
<b>MATTIS</b>	-0,47 (0,000)

Se realizó un modelo de regresión lineal múltiple con el objetivo de identificar aquellas variables que se relacionan de manera independiente con la puntuación final de la nueva escala validada (LARS). Se introducen en el modelo aquellas variables que el análisis univariado mostraron diferencias de medias estadísticamente significativas y/o coeficientes de correlación estadísticamente significativos y coeficientes  $\geq 0,2$ . Las

variables que cumplen dichos criterios son: estadío de Hoenh y Yahr, UPDRS I, UPDRS III, MaDRS, MATTIS y la edad.

La tabla 29 muestra los coeficientes  $\beta$  obtenidos del modelo para cada una de las variables. Las variables introducidas en el modelo explican una parte significativa ( $F: 34,36; p < 0,001$ ) de la variabilidad del modelo ( $R^2_{\text{ajustado}}: 0,46$ ). Las variables UPDRS I, MADRS y MATTIS son las variables que de manera independiente se relacionan significativamente con la puntuación total de la escala. Los coeficientes  $\beta$  positivos de las variables UPDRS I y MADRS muestra una relación positiva de ambas variables con la puntuación total. Para la variable MATTIS, se obtiene una relación inversa, para el incremento en una unidad en la escala MATTIS disminuye en media la puntuación total de la escala en -0,19. Al analizar los coeficientes  $\beta$  estandarizados obtenemos que la variable MATTIS tiene una mayor contribución que el resto de variables en la relación con la puntuación total de la escala.

**Tabla 29:** Predictores de la puntuación total de LARS en el estudio

<b>FACTOR*</b>	<b>Coeficiente B</b>	<b>Coeficiente * <math>B_s</math></b>	<b>Error Estándar</b>	<b>IC 95%</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>UPDRS I</b>	0,91	0,23	0,35	0,21 a 1,60	2,6	0,010
<b>MADRS</b>	0,49	0,25	0,15	0,20 a 0,78	3,36	0,001
<b>MATTIS</b>	-0,19	-0,29	0,06	-0,31 a -0,07	-3,21	0,002
<b>Hoehn and Yahr</b>	0,77	0,06	1,20	-1,60 a 3,14	0,65	0,519
<b>Edad</b>	0,10	0,08	0,08	-0,07 a 0,26	1,17	0,242
<b>UPDRS III</b>	0,02	0,23	0,08	-0,15 a 0,18	0,20	0,851

\*Ordenados por valor B. \*Coeficiente Beta Estandarizado

## **V. DISCUSIÓN**

Desde los albores de la humanidad el hombre se ha preocupado por medir los procesos relacionados con la salud y la enfermedad. En la actualidad con el desarrollo de los métodos de medida, han ido tomando auge las escalas y cuestionarios tanto en el ámbito asistencial como en la investigación.

Según Buela-Casal et al. (2002) lo normal en España suele ser la “importación” de instrumentos de evaluación. Pero la validación de instrumentos creados en otro país debe seguir los mismos pasos que si se crea una escala original (Carretero-Dios y Pérez, 2002).

Las escalas se desarrollan en el idioma de dónde es origen el grupo investigador. Esto genera una serie de inconvenientes cuando se van a aplicar en países con lenguajes y culturas diferentes. El tener que aplicar estas escalas en pacientes y por clínicos de una cultura diferente a la que se desarrolló y con el ajuste lingüístico que supone la traducción, implica que se debe repetir el proceso de certificación del instrumento, es decir, de validación de la escala.

De acuerdo con los estándares sobre selección, construcción y aplicación de pruebas psicológicas, existen las siguientes recomendaciones (AERA et al., 1999):

1. Cuando se hacen cambios sustanciales en el formato del instrumento, modo de aplicación, idioma o contenido, el usuario debería revalidar la escala para las nuevas condiciones, o tener argumentos que apoyen que no es necesaria o posible una nueva validación.
2. Cuando se traduce una escala de un idioma o dialecto a otro, debe establecerse su fiabilidad y validez en los nuevos grupos lingüísticos en los que se aplique.

3. Cuando se pretende que las dos versiones de una escala en idiomas distintos sean comparables, hay que aportar pruebas de la comparabilidad de los instrumentos.

Dadas las anteriores recomendaciones, podríamos haber optado por realizar una nueva escala en lugar de emprender una validación. Sin embargo existe una serie de argumentos que están a favor de la validación (Streiner y Norman, 2003):

1. Puede resultar más económico y rápido, o sea más eficiente, hacer una validación de una escala ya creada que desarrollar un nuevo instrumento de medida.
2. Al utilizarse instrumentos mundialmente aceptados se abre la posibilidad de efectuar estudios entre diferentes países o entre diferentes culturas.
3. Las escalas con amplia aplicación clínica suelen ser instrumentos suficientemente probados y que no van a defraudar al hacer la validación.
4. El desarrollo de una nueva escala implica disponer de recursos técnicos y humanos altamente calificados y con experiencia en el área.

Las razones para validar escalas, por lo tanto, parecen ser claras, no así los métodos para hacerlo (Habart et al, 2007). Existen numerosas prácticas que se han tomado como validaciones sin serlo, las más frecuentes son efectuar únicamente traducciones, realizar solamente pruebas de concordancia o correlación con los resultados de la medición de otro instrumento, o practicar tan solo pruebas de concordancia entre diferentes evaluadores. Se debe ser, por tanto, cuidadoso al utilizar un instrumento validado para fines clínicos o de investigación, dado el peligro de efectuar mediciones que no coincidan con la realidad. El proceso de traducción y adaptación de una escala requiere algo más que la traducción de la lengua de destino es

necesario asegurar buenos datos de fiabilidad y validez de la nueva escala siguiendo un método bien estructurado (Streiner y Norman, 2003).

Con la intención de hacer una validación al castellano de la escala LARS según los estándares de buena práctica clínica, se ha desarrollado el presente trabajo. Reiterativo es señalar que es la potencial utilidad de la escala y los datos de validación original de esta, los que nos ha llevado a iniciar esta tarea. Por ello tras la debida traducción y adaptación lingüística se ha llevado a cabo, además del estudio piloto, un estudio dirigido a comprobar las propiedades métricas de la escala. Hay que destacar, que este estudio constituye la primera evaluación formal de la escala LARS en España y en castellano, para lo que se ha seguido los principios y métodos de la teoría clásica de la prueba (Hobart et al., 2007).

Con el objetivo de simplificar al lector la interpretación de todos los datos recopilados y expuestos, se procederá a poner epígrafes resúmenes con los principales puntos tratados en la discusión coherentes con los objetivos y resultados de este trabajo.

## **1. LA MUESTRA DE CASOS ES REPRESENTATIVA DE LA POBLACIÓN DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Las características de la muestra seleccionada definen un grupo de pacientes con Enfermedad de Parkinson en que predominan los varones (60%) y la edad media es de 71,6 (DE: 8,1). El nivel educativo de los sujetos es bajo, pues el 74,6% no tienen estudios o tienen estudios básicos. Estas características comparadas con la serie original de publicación de la escala LARS definen una muestra de edad más avanzada y con menor nivel educativo (Tabla 30). En cambio nuestros datos son muy similares a las

datos descriptivos de otras muestras españolas de pacientes con Enfermedad de Parkinson, en los que posteriormente se ha realizado un estudio de validación de escalas: Cuestionario Quick (Martínez-Martín et al., 2008), Escala de evaluación Cognitiva en la EP (Pagonabarraga et al., 2007), SCOPA-Cog (Martínez-Martín et al., 2008a). En concreto, son muy similares a los de la serie de Pagonabarraga et al. (2007), en los que los pacientes han sido seleccionados de una única Unidad de Trastornos del Movimiento y no ha sido un estudio multicéntrico, como el resto de los estudios destacados previamente. En su caso la muestra seleccionada tiene una edad media de  $71,2 \pm 9,1$  años, el 59,3% son varones y la media de años de educación son de  $8,2 \pm 5$  años, esto último equiparable a lo que en nuestra serie representamos como que el 75% no tienen estudios o tienen estudios básicos. El nivel educativo de las personas mayores en España es muy bajo, debido a que hasta la Ley de Educación de 1970 no fue obligatoria la enseñanza hasta los 14 años. Esto afecta, especialmente, a las mujeres. En el año 2000, más de tres cuartas partes de la población española mayor de 60 años no tenía completados los estudios primarios u obligatorios, pues pertenecen a cohortes que en 1970, cuando se hizo obligatoria la educación hasta los 14 años, tenían ya 30 o más años (Díez-Nicolás y Fernández-Ballesteros, 2001).

La afectación motora de los pacientes de la muestra seleccionada es definida por la escala Hoehn y Yahr que según hemos observado en la tabla 8 de los resultados los pacientes están clasificados en: estadio I el 26,2%, estadio II el 55,4% y estadio III, IV y V únicamente el 18,5% de la muestra. Estos pacientes además muestran en la escala UPDRS III una puntuación media de  $22,9 \pm 10,9$ . El tiempo de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico clínico de los pacientes es muy variable con una mediana de 4,1 años (RIQ: 2,23-9,44). Estos resultados muestran que respecto a la serie



original nuestros pacientes tienen una enfermedad de Parkinson con menor discapacidad motora y probablemente con menos tiempo de evolución (aunque este dato no consta en la serie original medido en años si tienen una gran proporción (70%) de pacientes fluctuantes y con demencia) (Tabla 30). Igualmente estos datos son muy similares a otras series de pacientes con enfermedad de Parkinson estudiadas en España (Pagonabarraga et al., 2007; Martínez-Martín et al., 2008a). En la muestra del presente estudio, hay una sobre-representación de pacientes en estadios I y II, aunque todos los estadios motores se encuentran presentes. Esto no nos parece una limitación al estudio, porque de esta manera evitamos tener una muestra muy evolucionada tanto desde el punto de vista motor como cognitivo, lo cual podía sesgar la frecuencia de apatía detectada en la muestra así como las variables que miden deterioro cognitivo y depresión (Kulisevsky et al., 2008).

Las puntuaciones de los pacientes en la batería neuropsicológica nos definen una serie de pacientes que respecto a la original tiene una puntuación de MADRS similar y una puntuación en el Mattis que es ligeramente inferior. Esto último es considerado reflejo tanto del menor nivel cultural de los pacientes, como de una edad media superior de los pacientes con Enfermedad de Parkinson en nuestra serie respecto a la original.

**Tabla 30:** Comparativa demográfica de la serie a estudio y la serie original.

SERIE	EDAD	SEXO	Educación media	UPDRS III	MATTIS	MADRS
<i>Estudio Presente</i>	71,6	60%	75% *	22,9	127	8,6
<i>Estudio original Sockeel et al. 2006</i>	63,7	54,7%	10,6*	24,92	130	9

\* Expresado en porcentaje de pacientes con estudios básicos o ningún estudio

\*Expresado en media de años de escolarización

UPDRS III: Unified Parkinson Disease Rating Scale; Mattis: Mattis Dementia Rating Scale; MADRS: Montgomery and Asberg Rating Scale

## 2. LAS MUESTRAS DE CASOS Y CONTROLES SON COMPARABLES ENTRE SÍ.

Los controles han sido familiares de los pacientes o acompañantes de otros pacientes del hospital. Los controles están apareados por edad y sexo con los casos. Las características demográficas no muestran diferencias significativas entre los dos grupos. El nivel educativo tampoco muestra diferencias significativas entre los dos grupos debido a que la población de origen es la misma. En cambio la diferencias en la puntuación de MMSE y MADRS es muy significativa, hecho necesario pues la presencia tanto de depresión como deterioro cognitivo son criterio de exclusión de los controles. Por lo tanto, los dos grupos son comparables pues los controles en nuestro caso pueden considerarse un subgrupo de pacientes representativo de los miembros del grupo base que ha dado origen a los casos, es decir, a los pacientes con Enfermedad de Parkinson.

A la hora de seleccionar los controles hemos podido excluir personas cognitivamente sanas por el riesgo potencial de padecer alteración cognitiva derivada de

patologías que, de alguna forma, pudieran afectar a la cognición (Diabetes e hipertensión). El principal motivo por el que se excluyen tales condiciones es tratar de evitar la inclusión de pacientes que pudieran padecer deterioro cognitivo leve no detectable por MEC y que presentaran por lo tanto también apatía. A pesar de cumplir los criterios de inclusión y exclusión no podemos excluir totalmente la presencia de apatía en alguno de los controles.

### **3. LA ESCALA SE HA VALIDADO SEGÚN EL MÉTODO DE LA TEORÍA CLÁSICA DE LA PRUEBA**

A partir de esta serie hemos realizado todos los análisis para cumplir los objetivos de este estudio. A la hora de interpretar los datos de validación de la escala obtenidos de este trabajo y que vamos a exponer a continuación se ha de tener en cuenta no sólo que lo hacemos en otro idioma y un país con una cultura distinta sino que la serie de partida en ambos casos es diferente. En este trabajo la muestra está más envejecida, tiene un menor nivel cultural y los pacientes con Enfermedad de Parkinson están más evolucionados desde el punto de vista motor según las escalas administradas.

A lo largo de todo el análisis de los resultados obtenidos hemos aceptado los supuestos de la teoría clásica de la prueba. Los principios en los que se basa esta teoría métrica, son los siguientes (Novick, 1966): 1. La media empírica es igual a la media verdadera más los errores ( $X=V+E$ ); 2. La media de los errores tiene que ser 0, es decir aleatorios; 3. No tiene que haber relación entre la puntuación verdadera y los errores, porque sino serían aleatorios; 4. La correlación entre los errores de dos test paralelos tiene que ser 0 porque sino serían sistemáticos.

Una teoría de medida es una teoría de cómo los números generados de escalas de medida se relacionan con la medida del constructo que ellos buscan estimar. La teoría clásica de la prueba utiliza los métodos de evaluar fiabilidad y validez más tradicionales y utilizados. Pero a pesar de su amplio uso, esta teoría tiene varios problemas (Hobart et al., 2007): 1. Las teorías de medida son por definición débiles y no verificables, y sólo permiten débiles inferencias sobre la función de una escala y lo qué miden; 2. Las teorías que no pueden ser modificadas son fácilmente satisfechas por el conjunto de datos; 3. El hecho de que los parámetros no son estimables con confianza, sólo los valores ordinales crudos pueden ser analizados; 4. Por último, la ecuación derivada del cálculo del intervalo de confianza alrededor de las puntuaciones de un individuo  $95\% \text{ IC} = \text{puntuación total} \pm 1,96 \text{ ESM}$ ), genera grandes valores que indican una pérdida de confianza cuando comparamos cambios y diferencias en las medidas sobre un mismo individuo. A pesar de todo sigue siendo la teoría de medida más utilizada, aunque actualmente está adquiriendo mucho auge otras teorías desarrolladas en los años 60 como es la Teoría de Respuesta al ítem (Reise and Waller, 2008).

#### **4. CORRECTA ACEPTABILIDAD DE LA ESCALA**

Tras llevar a cabo la traducción con la metodología ya comentada, el análisis de la comprensión de la escala y el estudio piloto pudimos comprobar que la escala es de fácil manejo y comprensible por los pacientes de nuestro ámbito cultural.

El 99% de los pacientes consideraron la escala fácil de contestar. El tiempo medio en administrar la escala ronda los 10 minutos, esto supone un tiempo demasiado elevado para utilizarla como una herramienta rutinaria en la consulta estándar. Por eso creemos que debe considerarse una herramienta muy útil a incluir en las baterías

neuropsicológicas utilizadas en las evaluaciones cognitivo-conductuales realizadas a los pacientes con EP y como parte de protocolos de investigación.

Para el conjunto de la escala, los parámetros referidos a calidad de datos y aceptabilidad resultaron muy satisfactorios. No ha habido pérdida de datos por lo que se computaron el 100% de los datos. Todos los parámetros se situaron claramente dentro de los valores estándares. En el análisis del proceso de respuesta hemos encontrado en muchos de los resultados que los ítems 21, 24, 32 y 33 han presentado resultados fuera del rango de lo que se considera el estándar. En concreto, todos estos ítems tienen efecto suelo y bajo índice de discriminación.

- El ítem 20 pertenece a la subescala “Respuesta Emocional” y corresponde a la pregunta “Cuando oye buenas noticias ¿Se siente feliz?” (Anexo 3). En este caso, más del 90% de los pacientes han respondido a lo largo del estudio la opción “-1” (“Sí, me siento feliz”).
- El ítem 21 pertenece a la subescala “Respuesta Emocional” y corresponde a la pregunta “Cuando oye malas noticias ¿Se siente triste?” (Anexo 3). En este caso, más del 90% de los pacientes han respondido a lo largo del estudio la opción “-1” (“Sí, me siento triste, me preocupa”).
- El ítem 24 pertenece a la subescala “Preocupación” y corresponde con la pregunta “Cuando su pareja o sus hijos tienen un problema poco importante (por ejemplo, cuando tienen alguna enfermedad leve), ¿se preocupa por ellos?” (Anexo 3). Más del 90% de los pacientes han seleccionado la respuesta que corresponde a la puntuación “-1” (“Sí, me preocupo”).
- El ítem 32 pertenece a la subescala “Autoconciencia” y corresponde a la pregunta “Cuando no se ha portado bien con alguien, ¿se siente culpable?”

(Anexo 3). El 90% de los pacientes responde que “Sí, me avergüenzo” (respuesta “-1”).

Sí los analizamos con detenimiento en todos los casos la respuesta está condicionada por la tendencia natural del sujeto a mantener ante la familia y el médico lo que todavía recuerda como que es una norma básica de conducta o respuesta adecuada en una situación normal. Esto último se puede considerar un sesgo de respuesta en estos ítems.

Desde el punto de vista fisiopatogénico, en la Enfermedad de Parkinson hay una disfunción de los circuitos frontosubcorticales. Buscando una explicación fisiopatológica a lo anteriormente mencionado, podemos deducir que estas respuestas pueden ser también reflejo de dos tipos de disfunciones orbito-frontales: por un lado de que en la apatía asociada a la EP no hay disfunción de las conexiones con la corteza orbitofrontal que regulan la conducta regida por las normas morales o bien por el contrario, que la lesión en las conexiones orbitofrontales más implicadas en la autocritica es precoz, lo que produciría una anosognosia de los propios sentimientos.

##### **5. LOS VALORES DE CONSISTENCIA INTERNA OBTENIDOS ESTÁN DENTRO DE LOS VALORES CRITERIO Y SON SIMILARES A LOS DEL ESTUDIO ORIGINAL.**

El alfa de Cronbach global de la escala obtenido es de 0,81. Este valor supone una buena consistencia interna del test o lo que es lo mismo que las respuestas de los ítems están relacionadas entre sí. Se puede afirmar que índices de confiabilidad situados entorno a 0,70 resultarían adecuados si el objetivo de la escala fuese la investigación.

Cuando el objetivo del test es el diagnóstico y clasificación, el mínimo valor aconsejado debe situarse entorno a 0,80. Además, un resultado del alfa de Cronbach global de la escala mayor de 0,7 sugiere que la escala trata o evalúa un único constructo. Por el contrario, valores excesivamente altos del alfa de Cronbach (por encima de 0,90), pondrían de manifiesto más un problema de infra-representación del constructo y validez deficiente, que de adecuada fiabilidad. A lo largo de los resultados analizados hemos dado mucha importancia al valor del alfa de Cronbach debido a que la escala que estamos analizando es un tipo Likert.

Pero en este resultado del alfa de Cronbach, también pueden intervenir otros factores como es el número de ítems de la escala, pues el valor alfa está directamente relacionado con la longitud de la escala. Como nuestra escala está compuesta por más de 30 ítems hemos realizado también la prueba de las dos mitades, para aportar datos no influenciados por el número de ítems. En el análisis de la prueba de dos mitades se obtiene un coeficiente de correlación (Spearman-Brown) relativamente alto (0,82), por lo que aparentemente la escala tiene una buena consistencia interna. Esto es coherente con los resultados del alfa de Cronbach presentados anteriormente.

La correlación media inter-ítem obtenida en el análisis de la escala es de 0,11 (DE:0,01). Este es reflejo de la correlación entre los ítems que componen la escala y este valor obtenido presume una correlación moderada. Los valores de los coeficientes de correlación obtenidos en los análisis de los ítems del mismo dominio están entre 0,20-0,60. Aunque aparentemente nos pueden parecer valores excesivamente bajos, cuando se trata del análisis inter-ítem, estos valores son reflejo de que no hay redundancia en la medición dentro del mismo dominio de la escala.

Hemos encontrado bajas correlaciones entre los ítems de los distintos dominios y más altas entre los que pertenecen a los mismos dominios. La correlación más baja es entre el ítem1-ítem28 (-0,28), no estando ninguno de ellos entre que tienen problemas de respuesta al ítem.

La correlación entre cada ítem y la puntuación total de la escala se encuentra entre un máximo de 0,60 y un mínimo de 0,02. Se acepta que los valores de estas correlaciones tienen que estar entre 0,20 y 0,80, que en nuestro caso es así excepto para los ítems 17, 21, 24, 31 y 33. En todos estos casos, excepto el ítem 17, estas bajas correlaciones corresponden con los ítems con bajo índice de discriminación de respuesta. Por lo tanto, el encontrar estos resultados en estos casos, supone que estos no discriminan la respuesta en pacientes apáticos y no apáticos.

Cuando en una estudio de validación de escalas se realiza un análisis correlaciones entre los ítems, la lógica que debe subyacer para interpretar los datos es que la correlación media entre los ítems de los distintos componentes tiene que ser positiva para poder concluir que forman parte de un mismo constructo, pero inferior a la aparecida para los ítems de un mismo componente. En el análisis entre cada ítem y la puntuación total de la subescala a la que pertenecen (PT-Sub), el único resultado de correlación negativo encontrado es en el ítem 24. En cambio en la matriz de correlaciones inter-ítems en muchos casos se encuentran resultados negativos. Aunque no disponemos de los datos completos del estudio original en su caso también los encuentran pues el mínimo de correlación encontrada es de -13, siendo en nuestro caso es de -0,28 (en la correlación ítem 28-ítem 1) (Tabla 33).

De nuestros resultados deducimos que son similares a los de la escala original, y que los autores no optaron por la eliminación de los ítems discordantes para dar



preponderancia a la validez de constructo por encima de la consistencia interna. Si procedemos a rechazar los ítems discordantes podemos caer en la llamada paradoja de atenuación (Loevinger, 1957). Esta pondría de manifiesto que aumentar la consistencia interna más allá de cierto punto va a tener un efecto sobre la disminución de la validez de constructo. Dado que el valor de la consistencia interna depende de la inter-correlación entre los ítems, una forma de aumentar esta es haciendo que los ítems estén estrechamente inter-correlacionados. Sin embargo, los ítems altamente inter-correlacionados son ítems que están referidos a un mismo aspecto, por lo tanto, redundantes y sin la capacidad para representar los elementos variados de un constructo. Los ítems que se agrupen dentro de un mismo componente deben estar relacionados, pero a su vez debe asegurarse que cada uno de estos esté dedicado a representar aspectos diferentes del mismo componente.

Además tras analizar con detenimiento los ítems más discordantes del análisis se observa que las respuestas en todos los casos son muy uniformes (independiente del resultado global de la escala) y que no se diferencia la respuesta en pacientes apáticos y no apáticos, como ya había señalado previamente. Un problema que existe en escalas con alta consistencia interna es lo que se denomina el factor “formato del instrumento” que se refiere a que una alta consistencia interna es producto de la estructura de la escala la cual provoca respuestas similares que aumentan la consistencia interna. En nuestro caso es lo contrario, lo que hemos detectado es que estas preguntas bajan la consistencia porque su respuesta siempre es la misma independiente de las características del sujeto preguntado, por las causas previamente descritas.

Pero además se ha computado la discriminación de cada ítem calculando el coeficiente de correlación entre la puntuación del ítem y la total obtenida de la subescala

a la que pertenece y la puntuación global de la escala (PTLARS). Se consideran adecuados valores mayores iguales a 0,25-030. También, se ha calculado el alfa de Cronbach de dicho componente y hemos visto cuál sería el valor de este índice si se elimina un determinado ítem. En el análisis detallado de los 33 ítems de la escala tanto con la PTLARS y PTSub todos los valores de correlación corregida disminuyen frente a la correlación no corregida y es mayor la correlación observada en PTSub de al menos 0,20 respecto a PTLARS. En el análisis frente a PT LARS el valor del alfa de Cronbach en el análisis corregido disminuye. En el análisis respecto a PTSub el alfa de Cronbach para cada componente corregido disminuye en todos los ítems, excepto en los ítems 5, 7, 17, 18, 24, 25, 32 y 33 (Tabla 16). Las interpretaciones clásicas de estos resultados parten de la idea de que si la eliminación de un ítem aumenta la fiabilidad o coeficiente de fiabilidad, este debería ser descartado. Pero antes de hacer las conclusiones hemos realizado una serie de análisis añadidos que nos permitirán analizar más a fondo los resultados obtenidos.

La correlación calculada entre la puntuación de cada subescala con la puntuación total corregida y el alfa de Cronbach calculado para el mismo supuesto muestra un resultado diferente. En este caso en todos los casos la correlación corregida al eliminar el ítem es menor. Además en ningún caso es menor a 0,20 que es el límite mínimo aceptado. El alfa de Cronbach corregida por la eliminación de cada subescala también disminuye y en todos los casos es mayor de 0,70.

De estos dos análisis que determinan el valor discriminativo de los distintos componentes de la escala podemos concluir que las 9 subescalas que constituyen la escala aportan un valor añadido a la valoración del constructo. En cambio como cada subescala tiene varios ítems que la componen, en este caso, observamos que

principalmente en la subescala -Respuesta Emocional (RE)- las correlaciones corregidas por los ítems bajan mucho y en el caso del ítem 18 si se elimina aumenta además el coeficiente de correlación. En la subescala -Preocupación (P)- ocurre lo mismo para los ítems 24 y 25, y en la escala -Autoconciencia- para los ítems 32 y 33. Al igual que en todos los resultados previamente comentados, los ítems problemáticos y con resultados discordantes son los mismos. Por todo lo expuesto, podríamos concluir que probablemente si eliminamos estos ítems y conservamos la subescala, en un nuevo análisis podría aumentar la fiabilidad de la escala y la consistencia interna.

Por ello, hemos realizado para comprobar esta afirmación el mismo análisis que con la escala global, pero eliminando los ítems 21, 24 y 33. El resultado es que los parámetros de consistencia interna en las subescala a las que pertenecen los ítems eliminados aumentan, pero los datos de consistencia interna global de la escala no cambian de forma significativa. Estos resultados confirman que la escala en conjunto tiene buena fiabilidad y que eliminando los ítems no varía de forma significativa esta. Por lo que podemos concluir, que no es necesario eliminar estos ítems para tener una buena consistencia interna de la escala, lo que nos haría disminuir la validez de criterio (Tabla 32).

Estos valores de consistencia interna obtenidos están no sólo dentro de los valores criterio sino que son similares a los obtenidos en el estudio original. El análisis de estos resultados expresan, en general, una apropiada interrelación entre los ítems de la escala en un punto en el tiempo, escaso error aleatorio y posible alta precisión de la escala. Pero en varios de los análisis se han encontrado problemas con los ítems 17, 21, 24, 25, 32 y 33.

**Tabla 31:** Análisis comparativo de la consistencia interna del total de la escala LARS y el análisis de la escala eliminando los ítems 21, 24 y 33.

	Análisis eliminando los ítems 21, 24 y 33	Análisis total de la escala
<b>Alfa de Cronbach global de la escala</b>	0,817	0,81
<b>Alfa de Cronbach de dos mitades</b>	0,75	0,73
<b>Correlación inter-ítem</b> <i>Máximo-Mínimo</i>	0,134 0,45/-0,14	0,11 0,45/-0,28
<b>Subescala RE</b> <u>Correlación inter-ítems</u> <i>Alfa de Cronbach</i> <i>Media</i> <i>Máximo-Mínimo</i> <u>Correlación PTSub-PTLARS</u>	0,172 0,076 0,093-0,061 0,48	0,22 0,08 0,14-0,00 0,45
<b>Subescala P</b> <u>Correlación inter-ítems</u> <i>Alfa de Cronbach</i> <i>Media</i> <i>Máximo-Mínimo</i> <u>Correlación PTSub-PTLARS</u>	0,404 0,21 0,43-0,08 0,56	0,28 0,09 0,43/-0,07 0,56
<b>Subescala AC</b> <u>Correlación inter-ítems</u> <i>Alfa de Cronbach</i> <i>Media</i> <i>Máximo-Mínimo</i> <u>Correlación PTSub-PTLARS</u>	0,31 0,125 0,22-0,032 0,40	0,20 0,05 0,22/-0,10 0,41

PTSUB: PUNTUACIÓN TOTAL DE LA SUBESCALA; PTLARS: PUNTUACIÓN TOTAL DE LA ESCALA

## 6. LA VALIDEZ DE CONTENIDO DE LA ESCALA REFLEJA FIELMENTE EL CONSTRUCTO QUE PRETENDE MEDIR

Sin embargo, resulta necesario tener en cuenta tanto la consistencia interna como la homogeneidad. Tal como Cortina et al., (1993) especifica, la consistencia interna es

el grado en el que los ítems de un componente están intercorrelacionados, mientras que la homogeneidad se refiere a si los ítems de ese componente evalúan fundamentalmente sólo a este. Esto significa que la consistencia interna es necesaria pero no suficiente para conseguir una faceta homogénea, o dicho de otro modo, puede tenerse un grupo de ítems altamente correlacionados y que aún así no puedan ser considerados como representativos de un único componente. El coeficiente de homogeneidad obtenido en el análisis de la escala es de 0,11. Igualmente podemos hacer la interpretación inversa, no siempre es necesaria la homogeneidad de los ítems, si lo que pretendemos es aumentar la validez de contenido. En el caso de los autores originales y a la vista de que los resultados que hemos obtenido son muy similares se ha premiado la validez de constructo sobre la consistencia interna y homogeneidad de los ítems. Por lo tanto creemos que la validez de contenido de la escala es muy buena y refleja fielmente todas las características del constructo que pretende medir.

Los resultados obtenidos respecto a la serie original (Tabla 32) son muy similares. Únicamente observamos que nuestras correlaciones positivas y negativas son menos positivas y más negativas respectivamente. Pero en nuestro caso, tal como hemos comentado, están dentro de los valores criterio.

## **7. LA FIABILIDAD TEST-RETEST E INTEROBSERVADOR DE LA ESCALA ES MUY BUENA**

Se ha demostrado al igual que en el estudio original que la escala tiene una muy buena fiabilidad test-retest y fiabilidad inter-observador. Estos resultados la dotan de una mayor fiabilidad global a la hora de ser utilizada como herramienta de medida tanto para seguimiento (aunque excede los objetivos del trabajo el estudio de validez discriminativa) y para screening.

El EEM indica la precisión de una escala, y es un índice de la variabilidad intrasujeto independiente de la muestra. Representa el error que oculta el valor verdadero en la puntuación observada y, en observaciones repetidas, indica el umbral que debe superarse para considerar que un cambio es real. El EEM de la escala LARS validado en castellano es de 1,1.

**Tabla 32:** Resumen datos fiabilidad y consistencia interna de la serie original y la objeto de este estudio.

	VALIDACIÓN ORIGINAL DE LARS	VALIDACIÓN EN CASTELLANO DE LARS
<b>Correlación media inter-item <math>r(DE)</math></b>	NC	0,11(0,01)
<b>Correlación item total <math>r_{max/-r_{min}}</math></b>	0,81/0,52	0,60/0,02
<b>Correlación item misma subescala <math>r_{max/-r_{min}}</math></b>	0,58/0,12	0,45 / -0,10
<b>Correlación item diferente subescala <math>r_{max-r_{min}}</math></b>	0,36/-0,13	0,45/-0,28
<b>Alfa de Cronbach global de la escala</b>	0,74	0,81
<b>Prueba de dos mitades <math>r_{Spearman-Brown}</math></b>	0,84	0,82
<b>Fiabilidad Test-Retest <math>r</math></b>	0,95	0,97
<b>Fiabilidad Inter-observador <math>r</math></b>	0,98	0,94

## **8. EL ANÁLISIS FACTORIAL PARA LA COMPROBACIÓN DE LA VALIDEZ DE CONSTRUCTO NO ES EQUIVALENTE AL DEL ESTUDIO ORIGINAL**

La realización de un análisis factorial como método estadístico para comprobar la validez de constructo tiene el objetivo de ver si los componentes de la escala se agrupan tal y como teóricamente había sido predicho. El análisis factorial proporciona una agrupación de los ítems en función de los criterios matemáticos basados en la correspondencia entre estos para que el responsable del análisis lo interprete. Pero, el análisis factorial no entiende de constructos teóricos, es decir, que el análisis solo agrupa correlaciones similares, pero esta agrupación puede ser debida a más elementos que los puramente conceptuales.

El análisis de factorización mediante el análisis de los componentes principales nos ha mostrado que las agrupaciones posibles son de 3, 4 y 5 componentes. Tras la exploración de estas agrupaciones, hemos comprobado que la de 4 factores es la que más se asemeja a la hipótesis inicial y además fue la utilizada en el estudio original. La agrupación de los factores teniendo en cuenta las recomendaciones de Stevens (1946) que proponen como criterio de saturación aquellas que son mayor o igual a 0,40 la hemos visto en la tabla 18 de resultados. La agrupación resultante de nuestro análisis de los factores difiere de la agrupación de la validación original de la escala, hecho esperable porque las correlaciones ya presentadas entre los ítems son también distintas. Debido a la discordancia de nuestros resultados con la serie original esta estructura por el momento se considera provisional.

Desde el punto de vista teórico existe en la literatura muchos datos que apoyen tres componentes principales en la apatía asociada a la enfermedad de Parkinson, el componente emocional, cognitivo y el déficit de autoactivación. En el estudio de

validación original de la escala los autores tienen en cuenta desde el punto de vista teórico 4 componentes de la apatía: comportamental, cognitivo, emocional y autoconciencia. Este último considerado como aquel que representa la disminución en el paciente de la conciencia sobre sí mismo y la alteración del comportamiento según los dictámenes de la sociedad. En el análisis factorial resultante la agrupación de los factores resulta en 4 componentes principales. El análisis teórico que los autores hacen de la agrupación los hacen equivalentes con el constructo teórico inicial de los 4 componentes de la apatía. En cambio, nuestro análisis de los 4 componentes principales de la agrupación no equivale al del estudio original, pero la no adecuación con el constructo teórico inicial no es tan clara. Realmente creemos que en nuestro caso el formato de los ítems puede pesar más que la significación conceptual y que de esta forma lo empírico pesa más que lo psicológicamente sustantivo. En el caso del estudio original al no disponer de todos los datos no podemos hacer un análisis completo de los resultados.

La agrupación de factores (Tabla 33) en el presente estudio tiene un constructo teórico en el caso de los 4 factores, pues las agrupaciones encontradas, tienen una semejanza con la hipótesis planteada. En la escala, el Factor I (Curiosidad Intelectual) está directamente relacionadas con la función del lóbulo frontal dorsolateral y por lo tanto con las funciones cognitivas (organización de la información, programación y regulación de la conducta). En el análisis factorial del presente estudio los factores que lo componen son productividad diaria (PD), aficiones (A) y tomar la iniciativa (INI). En el análisis realizado por los autores originales lo componen AF, BN y M. En el presente estudio el factor INI y en el estudio original el factor M, están más relacionados con el circuito del cíngulo anterior que regula de forma más directa la motivación y la



activación de la acción. Esto último correspondería a la parte de la apatía conocida como apatía por déficit de autoactivación que en el constructo teórico inicial de la escala equivale al Factor 3 (Iniciar la Acción). Este último factor en nuestro análisis está compuesto únicamente por el Factor P (Preocupación) y en el análisis original por PD e INI. Estos dos últimos factores si están relacionados con la apatía por déficit en la Autoactivación y en cambio, el factor P del presente estudio no lo está.

La apatía emocional, directamente relacionada con la disfunción del circuito orbitofrontal lateral, estaría representada en el análisis factorial por el Factor 2 (E: Emoción). En nuestro análisis está compuesto por los factores BN, M y VS y en el original por RE y P. El constructo teórico de que la apatía emocional se produciría por alteración de las emociones, disfunción en la vida afectiva, control de los impulsos y personalidad. Por tanto, está más relacionada con el análisis factorial de los autores originales y no con el nuestro. Finalmente el Factor 4 (Auto Consciencia) se mantiene tanto en nuestro análisis como en el original. Como he comentando previamente esta función, de predominio orbitofrontal, es la referida a la disminución en el paciente de la conciencia sobre sí mismo y la alteración del comportamiento según los dictámenes de la sociedad.

La no equiparación del análisis factorial obtenido en este estudio con el original de la escala, no impide que la escala pierda el poder discriminativo entre los distintos tipos de apatía que es una de las propiedades de la escala, sino que nos obliga a realizar más estudios para ver finalmente qué agrupación de subescalas es más adecuada para el constructo teórico inicial. Es conocido que la división de los síntomas por circuitos es muy esquemática y didáctica, pero muchos estudios (Stuss and Levine, 2002) han demostrado una dualidad, mostrando alteraciones ejecutivas o de alteración de la

personalidad, dependiendo de si una lesión afecta a la corteza dorsolateral u orbitofrontal. Aunque cada componente realiza su actividad computacional, y se puede disociar, el resultado de la experiencia y de la conducta está integrado. La visión de los circuitos de forma paralela cerrada y con proyecciones estrictas debe modificarse. Los circuitos deben verse como algo abierto e interactivo, de forma que las interacciones entre los circuitos pueden propagarse entre ellos de forma interactiva y jerárquica. Lo importante, es que esta escala, abarca teóricamente todas las funciones de los circuitos fronto-subcorticales implicados en la apatía, aunque hay que hacer más estudios para demostrar que agrupación de subescalas representan qué subtipo de apatía.

**Tabla 33:** Comparativo análisis factorial entre estudio original y el actual.

ESTUDIO VALIDACIÓN AL CASTELLANO				
	FACTOR 1 CI	FACTOR 2 E	FACTOR 3 IA	FACTOR 4 AC
PD	<b>,805</b>	-,318	,381	,033
AF	<b>,713</b>	,156	-,016	-,049
INI	<b>,592</b>	,295	,087	-,003
BN	,249	<b>,436</b>	,300	,077
M	,214	<b>,711</b>	-,214	,040
RE	,223	-,002	-,298	<b>,760</b>
P	,222	,115	<b>,810</b>	-,042
VS	-,185	<b>,851</b>	,269	-,043
AC	-,242	,018	,322	<b>,776</b>
ESTUDIO VALIDACIÓN ORIGINAL				
	FACTOR 1 CI	FACTOR 2 E	FACTOR 3 IA	FACTOR 4 AC
PD	0,101	0,164	<b>0,867</b>	0,056
AF	<b>0,453</b>	0,291	0,371	0,084
INI	0,344	0,015	<b>0,692</b>	-0,046
BN	<b>0,694</b>	0,235	0,228	0,066
M	<b>0,719</b>	0,086	0,200	0,066
RE	0,129	<b>0,700</b>	0,135	0,386
P	0,158	<b>0,816</b>	0,088	-0,225
VS	<b>0,790</b>	0,031	0,065	-0,024
AC	0,058	-0,003	0,008	<b>0,931</b>

## **9. LA ESCALA TIENE UNA EXCELENTE VALIDEZ CONCURRENTES QUE LA HACE UN BUEN MÉTODO DE SCREENING Y DE DIAGNÓSTICO DE LA APATÍA EN LA EPI**

Aunque un constructo haya podido ser definido cuidadosamente en la etapa teórica y esta definición se haya visto respaldada por unos ítems, esto no es indicativo de que dicho constructo sea medido por la escala. Y no sólo eso sino que hay que comprobar si aparecen las relaciones teóricamente predichas entre las puntuaciones obtenidas con la escala y otras variables externas delimitadas como importantes para el constructo evaluado. Por eso hemos realizado además en el análisis realizado pruebas de validez externa o de criterio. La validez de criterio es la capacidad que la puntuación total de una escala tiene en predecir un criterio externo o lo que es lo mismo la capacidad para otorgar un significado psicológico a un dato numérico. Y para conseguir esto primero hay que realizar una serie de estudios que permitan interpretar las puntuaciones del test.

En este estudio hemos comprobado la validez externa y en concreto la validez convergente de la escala LARS que pretende medir apatía en la enfermedad de Parkinson a través de dos análisis.

En primer lugar hemos realizado una correlación entre el diagnóstico de apatía realizado por la escala LARS con la escala NPI, en concreto, con la subescala de apatía. A la hora de evaluar los resultados de esta escala, hay que detallar, que aunque inicialmente este test está diseñado para aplicar al cuidador, nosotros por motivos técnicos (muchos pacientes venían a las entrevistas solos) lo hemos aplicado directamente al paciente. Por eso no sabemos realmente que validez tiene esta escala aplicada directamente al paciente. En el análisis estadístico hemos encontrado una relación lineal moderadamente positiva 0,61.

En el estudio original la validez concurrente fue realizada entre otros medios mediante la correlación existente entre LARS y la escala AES (no validada en castellano), obteniendo valores de correlación lineal de 0,87. Encontrando ellos una correlación máxima con las subescalas IA y CI. En nuestro estudio también hemos realizado un análisis más profundo y la correlación más estrecha de la escala LARS con NPI también ocurre en las subescalas IA y CI. Analizando detenidamente la escala NPI (Anexo 4) esta asociación probablemente sea debida a que estas dos subescalas y sus componentes son los más representados en los ítems que componen la escala NPI. En cambio el componente más emocional y de autoconciencia es más exclusivas y novedosas de la escala LARS.

La toma de decisiones clínicas es un proceso extremadamente complejo en el que deberá finalmente ser valorada la utilidad para el manejo del paciente de cualquier prueba diagnóstica. En este contexto, es imprescindible conocer detalladamente la exactitud de las distintas pruebas diagnósticas, es decir, su capacidad para clasificar correctamente a los pacientes en categorías o estados en relación con la enfermedad. Muchas pruebas producen resultados continuos y el comportamiento de dichas pruebas depende de donde se ponga el punto de corte.

Como medida de precisión diagnóstica del test hemos realizado el estudio de sensibilidad y especificidad y su representación en curvas ROC. La sensibilidad y la especificidad dependen del punto de corte empleado para definir los resultados positivos y negativos de una prueba; al cambiar el punto de corte, la sensibilidad aumenta mientras que la especificidad disminuye, o viceversa. Los conceptos de sensibilidad y especificidad permiten valorar la validez de una prueba diagnóstica, ya que proporcionan información acerca de la probabilidad de obtener un resultado concreto

(positivo o negativo) en función de la verdadera condición del enfermo con respecto a la enfermedad. Sin embargo, cuando a un paciente se le realiza alguna prueba, a menudo se carece de información *a priori* de su verdadero diagnóstico y, entonces, la pregunta se plantea en sentido contrario: ante un resultado dado (positivo o negativo), ¿cuál es la probabilidad de que el paciente esté realmente enfermo o sano? Con los valores predictores se completa esta información (Altman y Martin Bland, 1994). El valor predictivo positivo (VPP) es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo o anormal en el test y se estima, por tanto, a partir de la proporción de pacientes con un resultado positivo que resultaron estar enfermos. El valor predictivo negativo (VPN) es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo o normal en la prueba esté realmente sano. Se estima dividiendo el número de verdaderos negativos entre el total de sujetos con un resultado negativo. Los valores de sensibilidad y especificidad, aunque definen la validez de la prueba diagnóstica, no proporcionan información relevante para tomar una decisión clínica ante un determinado resultado. Sin embargo, son propiedades intrínsecas a la prueba y definen su validez independientemente de cuál sea la prevalencia de la enfermedad en la población. Por el contrario, los valores predictores dependen en gran medida de la frecuencia de la enfermedad en la población objeto de estudio. Cuando la prevalencia es baja, un resultado negativo permitirá descartar la enfermedad con mayor seguridad, siendo así el VPN mayor, pero el VPP será bajo, ya que un resultado positivo no permitirá confirmar el diagnóstico. Inversamente, cuando la prevalencia es alta, un resultado positivo tiende a confirmar la presencia de la enfermedad. En el caso, pues, de querer comparar dos pruebas diagnósticas diferentes, o para extrapolar resultados de otros estudios a datos propios, los valores predictores no son índices útiles por su inevitable dependencia de la

prevalencia de los trastornos. Ante estas situaciones, sería recomendable la determinación de otros índices de valoración, como la razón de probabilidad o el cociente de probabilidades (Dujardin et al., 1994), que miden cuánto más probable es un resultado concreto (positivo o negativo) según la presencia o ausencia de enfermedad. Ahora bien, cuando el resultado de una prueba no es necesariamente dicotómico (positivo o negativo), como es el caso que nos ocupa, la confirmación del diagnóstico, o el apoyo a su confirmación, se debe hacer a partir de un parámetro numérico. La generalización a estas situaciones se consigue mediante la elección de distintos valores de corte que permitan una clasificación dicotómica de los valores de la prueba según sean superiores o inferiores al valor elegido (i.e., punto de corte). En este caso se contará con un conjunto de pares de valores de sensibilidad y especificidad correspondientes a distintos niveles de decisión. Su representación gráfica es observable en la curva ROC. El término Receiver Operating Characteristic Curve proviene de la idea de que, dada la curva, el que la estudia (es decir, el receptor de la información) puede utilizar (u operar en) cualquier punto de la curva empleando el que considere como punto de corte más apropiado (Obuchowski, 2003). El área bajo dicha curva (ABC) se convierte así en el mejor indicador de la capacidad predictora del test, independientemente de la prevalencia de la enfermedad en la población de referencia y, en base al cual, se podrán establecer comparaciones entre diferentes pruebas diagnósticas (López de Ullibarri y Pita, 1998).

El análisis de la curva ROC realizada muestra varios puntos de corte con buena sensibilidad y especificidad. De ellos el que mejor S y E tiene es el punto de corte -14. El punto de corte obtenido a partir de la media de PT LARS de los controles es de -11. En estos análisis observamos que hay un porcentaje de pacientes que se diagnostican

clínicamente y que no son detectables por la escala, por eso consideramos que de -14 a -11 es el rango de puntuación para considerar a un paciente con apatía leve. Es decir, que a raíz de estos resultados podemos establecer que de -36 a -14 el paciente no tiene apatía, de -14 a -11 los pacientes tienen apatía leve y puntuaciones entre -11 y +36 reflejan que los pacientes tienen apatía moderada o grave según la positividad del resultado. Estos puntos de corte difieren de los del estudio original debido a que la muestra del estudio tiene diferentes características de la del estudio original. Pero en cambio, creemos que nuestra muestra es reflejo de la población española con Enfermedad de Parkinson por lo que para su aplicación en castellano y en nuestro país recomendamos los puntos de corte anteriormente descritos.

La excelente validez concurrente de este test, hace de esta escala un buen método de screening y diagnóstico de apatía en la Enfermedad de Parkinson tanto en la práctica clínica como en la investigación. Aunque la fuerza de estas asociaciones deberá ser comprobada de nuevo en futuros estudios.

#### **10. LA APATÍA ES UN SÍNDROME INDEPENDIENTE DE LA DEPRESIÓN Y EL DETERIORO COGNITIVO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Como parte del constructo teórico inicial la apatía es considerada en este estudio un síndrome independiente de la depresión y el deterioro cognitivo. Como se comentó en la introducción la primera caracterización de la apatía como entidad con características clínicas y fisiopatogénicas propias e independientes de la depresión fue realizada por Marín (1993) en pacientes con enfermedad de Alzheimer, ictus y depresión mayor. Igualmente, Levy et al. (1998) estudiaron una serie de pacientes con 5



enfermedades neurodegenerativas confirmando estas conclusiones. Pero actualmente ya no hay dudas que la apatía es un síntoma presente con frecuencia en la enfermedad de Parkinson y que es más frecuente y aparece de forma independiente de la depresión (Kirsch-Darrow et al., 2006). La apatía por lo tanto no es un síntoma que ocurre en cualquier disfunción subcortical, sino que está asociada a una disfunción de los circuitos no motores entre el cortex prefrontal y los ganglios basales. Estos hechos hacen que el diagnóstico de depresión en pacientes con EP sea difícil por el solapamiento de síntomas con la apatía. Otros muchos estudios muestran que la apatía es más frecuente en pacientes con deterioro cognitivo o demencia (Kuzis, 1999). Es conocido que la disfunción ejecutiva está asociada a formas más graves de apatía (Aarsland, 2007) pero el deterioro cognitivo en sí mismo no es suficiente para causar apatía, basado en que muchos otros estudios muestran que pacientes con deterioro cognitivo no padecen apatía (Starkstein, 2006).

Todos estos estudios han propiciado que cuando se valore la apatía en los pacientes con EP es obligatorio hacer una evaluación paralela de la depresión y el deterioro cognitivo, pues este va a ser el único modo de realmente aislar el síndrome de forma clara y evitar confusiones clínicas con la anhedonia de la depresión y la disfunción ejecutiva propia del deterioro cognitivo en estos pacientes.

En la batería neuropsicológica utilizada en nuestros pacientes hemos incluido escalas orientadas tanto al diagnóstico de depresión (MADRS) como encaminadas a evaluar la función cognitiva (MEC, MATTIS, fluencia semántica y fonética y test del reloj).

Al igual que en otros estudios ya realizados (Levy et al., (1998); Kirsch-Darrow et al., (2006)), aunque utilizando otras escalas, encontramos que la correlación entre

apatía y depresión es débilmente positiva. En nuestro estudio hay un porcentaje de pacientes deprimidos y no apáticos y otro grupo de pacientes apáticos y no deprimidos.

En otras series que evalúan los síntomas neuropsiquiátricos en la Enfermedad de Parkinson la frecuencia de depresión encontrada está en torno al 40%. En cambio, en este estudio, la frecuencia de depresión encontrada según la escala MADRS, es del 20%. Esta cifra es mucho menor probablemente debido a que nosotros hemos calculado esta cifra utilizando la escala MADRS para el diagnóstico de depresión y dentro de esta un punto de corte relativamente alto (13), que es el que mayor especificidad tiene.

Observamos también que las puntuaciones de LARS son significativamente menores en pacientes no deprimidos que en los deprimidos. Por lo tanto puntuaciones bajas en LARS y altas en MADRS nos harán concluir que el paciente está deprimido pero no apático y a la inversa. En la única subescala en la que no encontramos diferencias entre la puntuación de LARS en deprimidos y no deprimidos, es en la subescala “Iniciar la Acción” (IA). Esta subescala está más asociada con la función de la corteza cingulada anterior y con lo que hemos llamado apatía por déficit en la autoactivación. En cambio, en la apatía presente en pacientes con depresión, teóricamente tiene que ser a consta de las respuestas obtenidas en aquellas subescalas de la escala LARS que tienen como objetivo medir la parte emocional de esta (E, AC), pues tanto la apatía emocional como la depresión comparten la disfunción de la corteza orbitomedial como mecanismo patogénico. De hecho hay estudios (Konarski et al., 2008) realizados con Resonancia Magnética en los que observan que en la depresión hay disminución del volumen de la corteza orbitofrontal.

El deterioro cognitivo en la EP es altamente prevalente y en nuestra serie aparece, según la escala MATTIS, en el 38% de los pacientes. Como hemos destacado

previamente, la apatía se correlaciona con el deterioro cognitivo hecho que también se ha comprobado en nuestro estudio al observar una correlación débilmente negativa entre MATTIS y LARS. Al igual que ocurre con la depresión, en la muestra hay pacientes con deterioro cognitivo que no están apáticos y pacientes sin deterioro cognitivo que está apáticos. La diferencia en la puntuación de LARS en pacientes con y sin deterioro cognitivo (clasificados por MATTIS) es claramente significativa, siendo menor la puntuación en los pacientes sin deterioro. En este caso la divergencia es debida a que en la subescalas CI e IA la diferencia es claramente significativa entre pacientes con y sin deterioro. La subescala CI de LARS es la más relacionada teóricamente con la disfunción cognitiva predominantemente disejecutiva existente en los pacientes con EPI y en concreto con la disfunción del lóbulo frontal dorsolateral. Igualmente la subescala IA, relacionada con la apatía por déficit en la autoactivación, está relacionada la ausencia de motivación característico de la disfunción ejecutiva presente en el deterioro cognitivo presente en los pacientes con Enfermedad de Parkinson.

En la batería neuropsicológica administrada a la muestra estudiada, se han incluido otros test, que además de ayudarnos a definir mejor la muestra, nos aportan datos sobre la situación cognitiva de los pacientes. En el análisis del MEC, fluencia semántica y test del reloj, escalas que de forma aislada no nos aportan gran valor sobre el estado cognitivo del paciente con EP, no observamos diferencias significativas de PTLARS en los pacientes con test normal o patológico. Únicamente en el análisis de las fluencias fonéticas, uno de las alteraciones más precoces que ocurren en los pacientes con EP y cuya aparición de forma precoz ha demostrado ser muy sensibles en detectar el deterioro cognitivo en pacientes con EPI (Levy et al., 2002), si hay diferencias significativas en la PTLARS entre los pacientes con el test alterado o no. Es decir, los

pacientes con alteración en las fluencias fonéticas tienen una media de PTLARS significativamente mayor que los que no la tienen alterado. Este dato nos apoya de nuevo la existencia como base fisiopatogénica de la apatía un componente cognitivo que comparte la disfunción de los circuitos frontosubcorticales, en concreto los que implican la región frontal dorsolateral que son también los implicados en la memoria operativa, cuya disfunción produce la alteración de las fluencias en la evaluación neuropsicológica.

De estos análisis se extrae la conclusión de que en la evaluación cognitivo-conductual de los pacientes con enfermedad de Parkinson es necesaria una valoración amplia y completa. De esta manera podremos definir y caracterizar de forma clara cual es el síntoma o disfunción predominante en el sujeto, pues el solapamiento clínico de la apatía, depresión y deterioro cognitivo en estos pacientes, es claro. Aunque todos los estudios, incluso el actual, identifican pacientes como un síndrome independiente de la depresión y deterioro cognitivo también reflejan un origen fisiopatogénico en el que existe un solapamiento parcial de las vías implicadas. Desde el punto de vista clínico la diferenciación entre estos tres síndromes tiene implicaciones terapéuticas muy importantes y que obviarlas puede alterar la calidad de vida de nuestros pacientes.

#### **11. LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PUNTUACIÓN DE LA ESCALA LARS SON LA PUNTUACIÓN DE UPDRS I, MADRS Y DE MATTIS**

Con respecto a otros datos de validez convergente analizados la asociación más estrecha se produjo con la UPDRS I, con un coeficiente  $>0,50$ . Respecto a otras medidas, las correlaciones fueron débiles y no confirmadas en el multivariante, aunque las correlaciones más altas fueron con el estado motor de paciente, medido tanto con la UPDRS III y el Hoenh y Yahr. En el análisis multivariante se confirma que la UPDRS I

se correlaciona de forma independiente con puntuación total de la escala. La correlación con la UPDRS I es esperable debido a que uno de los ítems medidos en esa subescala (el ítem 4) valora la apatía del paciente con EPI. Al igual que en otros estudios (Czernecki et al., 2002; Aarsland et al., 2007) la correlación con el estado motor es baja así como con la edad, sexo, nivel educativo y tiempo de evolución de la enfermedad de Parkinson. Por lo tanto la apatía parece ser un síndrome que aparece en la enfermedad de Parkinson independientemente de la evolución de la enfermedad, edad del paciente o nivel educativo y que únicamente se relaciona aunque débilmente también con el estado cognitivo-conductual del paciente, es decir, presencia de depresión o deterioro cognitivo. Pues en el análisis multivariante se confirma la relación de forma independiente tanto de MADRS y Mattis con la puntuación total de LARS.

Como hemos revisado previamente en esta tesis, los ganglios de la base se organizan en varios circuitos estructuralmente y funcionalmente distintos, organizados en paralelo y que producen la unión funcional del cortex frontal, tálamo y ganglios de la base (Alexander et al., 1990). Los diferentes circuitos fueron establecidos según la función de la cortex del que partían las aferencias. Estos circuitos son parcialmente cerrados y provienen desde áreas separadas pero funcionalmente relacionadas. En la actualidad se acepta que estos circuitos forman tres divisiones principales (Nakano et al., 2000): motor, límbico y asociativo. Además sabemos que todos los ganglios basales tienen una división funcional según estas tres áreas. Esta independencia de la apatía del estado motor es explicada en función de esta clasificación, pues la apatía está fisiopatológicamente asociada con la degeneración del sistema límbico y asociativo y no con la degeneración del circuito motor. Aunque haya un patrón neurodegenerativo común en los pacientes con EP, en la práctica clínica observamos que cada paciente es

muy distinto dentro de la misma enfermedad. Por lo que la aparición de los síntomas cognitivos, conductuales y motores dependerá de la evolución espacio-temporal de la degeneración de los circuitos y de la variabilidad individual de cada paciente.

## **12. LA PREVALENCIA DE APATÍA EN LA MUESTRA ES SIMILAR A LAS DE OTRAS SERIES ESTUDIADAS**

La frecuencia de apatía en nuestra muestra es del 42%. Este resultado es muy similar al de otras series, aunque está en el límite superior del rango de porcentajes publicados (16-48%) (Dujardin et al., 2007; Isella et al., 2002; Aarsland et al., 2007; Starkstein et al., 1992; Pluck and Brown, 2002; Pedersen et al., 2008; Kulisevsky et al., 2008). Por lo tanto, hemos mostrado nuevas evidencias de que la apatía es un síntoma muy importante y frecuente en la enfermedad de Parkinson. Ver tabla 5 en la introducción.

## **13. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Al extrapolar los resultados de esta investigación se debe prestar especial atención a la interpretación de los datos en aquellos sujetos pertenecientes a los grupos sociodemográficos o estadios motores de la EPI que en este trabajo han quedado infrarepresentados. La ampliación de sujetos en dichos grupos permitiría una interpretación mucho más fiable. Principalmente en pacientes con nivel educativo elevado y pacientes con enfermedad de Parkinson en estadio motor IV o V de Hoehn and Yahr o con demencia.

Probablemente, otra de las limitaciones a este estudio es el patrón tomado como referente de concordancia para determinar la validez de la prueba: el diagnóstico clínico. La revisión bibliográfica no aporta suficientes datos de sensibilidad y especificidad de estos criterios diagnósticos. La apatía sigue siendo una entidad que, aunque cada vez más definida, aún constituye un foco polémico y de difícil delimitación para muchos investigadores y profesionales sanitarios. Así, una perspectiva de investigación de futuro debería considerar la opción de contrastar la validez de la prueba frente a otras escalas de apatía y/o herramientas diagnósticas para los trastornos que nos ocupan.

Otra limitación del estudio, es que al ser la escala administrada al propio sujeto, la anosognosia puede ser un factor limitante a la hora de interpretar los resultados. Igualmente en los pacientes con demencia tanto por la dificultad en entender los ítems como por la anosognosia que sufren, también pueden estar sesgadas las respuestas del paciente. Por ello, los autores de la escala original han elaborado una versión de LARS administrada a familiares (Dujardin et al., 2008). La validación de esta escala también ha mostrado muy buenos datos de validez y fiabilidad. La diferencia más importante encontrada es su utilidad en pacientes dementes, donde en este caso las puntuaciones en la nueva versión han sido mayores. La validación de esta escala al castellano deberá ser objeto de futuros estudios.

#### **14. SITUACIÓN DE LA NUEVA ESCALA EN LA VALORACIÓN ACTUAL DE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Con el desarrollo del presente trabajo se han cumplido los dos objetivos planteados:

1. Obtener datos de validación de la escala LARS en una población española de pacientes con Enfermedad de Parkinson.
2. Estudiar la influencia de la depresión y el deterioro cognitivo en la puntuación final de LARS.

Con los resultados obtenidos se comprueban las hipótesis planteadas de que la validación de la escala LARS al castellano cumple los estándares aceptados de fiabilidad y validez obtenidos por la teoría clásica de la prueba. Y que estos varían respecto a la serie original por ser una muestra de cultura y características demográficas diferentes. Se corrobora pues, la tan extendida idea de que los factores sociodemográficos influyen en los rendimientos cognitivos-conductuales (Kaufman et al., 1988). Por ello, los instrumentos de evaluación cognitiva y conductuales, deben estar adaptados a la población de referencia, deben estar normalizados y deben cumplir requisitos psicométricos. A lo largo del trabajo ha quedado comprobado que la escala LARS evalúa de forma eficaz la apatía en la Enfermedad de Parkinson.

El segundo objetivo planteado también se ha conseguido, aportando de esta manera nuevos datos que defiende que la apatía puede considerarse un síndrome clínico independiente de la depresión y el deterioro cognitivo.

Podemos afirmar que la nueva versión en castellano de la escala LARS es una herramienta útil para el diagnóstico y screening de la apatía en la enfermedad de Parkinson, tanto en la práctica clínica como en protocolos de investigación.

La creciente necesidad de mejorar las herramientas diagnósticas que permitan homogeneizar muestras de pacientes cara a posibles estudios, se igualmente aplicable en el caso de la evaluación cognitiva de los Pacientes con Enfermedad de Parkinson. El creciente interés en los síntomas no motores de la Enfermedad de Parkinson por su peso



en la calidad de vida de estos pacientes está permitiendo desarrollar y perfeccionar el diagnóstico tanto de los síntomas cognitivo-conductuales como de otros. La importancia del diagnóstico diferencial entre apatía, depresión y deterioro cognitivo por sus implicaciones terapéuticas y pronósticas diferentes entre ellas, hace que se esté investigando mucho en este campo. La escala LARS supone la primera escala diseñada específicamente para la Enfermedad de Parkinson y que permite hacer una diferenciación entre los distintos subtipos de apatía. Por ello consideramos que la escala LARS supone una herramienta muy útil para los estudios de investigación.

Disponer de una versión de LARS en castellano y validada en una población de pacientes representativa supone un gran avance en el estudio que podemos hacer de la apatía en la población de parkinsonianos españoles.

Pero su fácil aplicación, hace que esta escala tenga un papel importante en los protocolos de evaluación neuropsicológica de la Enfermedad de Parkinson que utilizamos en la práctica clínica habitual.

## **VI. CONCLUSIONES**

## *Conclusiones*

Con los datos obtenidos del estudio hemos llegado a las conclusiones que enumeramos a continuación:

1. La versión en castellano de la escala LARS en la población a estudio ha resultado ser una escala válida y fiable.
2. La escala LARS en castellano es una herramienta útil en el diagnóstico de la apatía en la Enfermedad de Parkinson.
3. La depresión y el deterioro cognitivo influyen en la puntuación total de la escala LARS.
4. La apatía es un síndrome con entidad propia relacionado pero independiente de la depresión y el deterioro cognitivo.

## **VII. RESUMEN**

## **1. INTRODUCCIÓN**

La Enfermedad de Parkinson esporádica la podemos definir como una enfermedad neurodegenerativa de inicio en la edad adulta que se manifiesta como un síndrome clínico típico de parkinsonismo con respuesta a Levodopa. El substrato patológico es una pérdida de neuronas y gliosis en la sustancia negra, y característicamente aparecen cuerpos de Lewy, que son inclusiones proteicas filamentosas de  $\alpha$ -sinucleína. La enfermedad de Parkinson esporádica supone el 80% de todos los parkinsonismos. Se sabe que en esta enfermedad además de los síntomas motores clásicos, existe un elenco de síntomas no motores que a largo plazo constituyen los problemas más prevalentes e incapacitantes de la enfermedad (Hely, 2008; Hely, 2005). Son síntomas no motores de la EPI las alteraciones cognitivo-conductuales (depresión, apatía y ansiedad), los trastornos del sueño, los síntomas sensitivos (anosmia y dolor) y los síntomas autonómicos (disfunción urogenital, estreñimiento e hipotensión ortostática) (Ziemssen, 2007).

Los modelos clásicos de las conexiones corteza-ganglios basales se han dividido en tres vías funcionales: La vía directa (D1) es activadora sobre las proyecciones talamocorticales y por lo tanto facilitadora del movimiento; la vía indirecta (D2) inhibe la vía talamocortical y por lo tanto inhibe el movimiento; y la vía hiperdirecta que es la vía en que las aferencias corticales pueden modular de forma más rápida las eferencias de los ganglios basales (Tepper, 2007). La disfunción de estas vías son las responsables de los distintos síndromes clínicos que nos encontramos en la práctica clínica.

En los años 80 Alexander (Alexander, 1990) propuso una reorganización funcional de los ganglios de la base. Apuntaron que estos se organizaban en varios circuitos estructuralmente y funcionalmente distintos, organizados en paralelo y que

producían la unión funcional del cortex frontal, tálamo y ganglios de la base. Los 5 circuitos principales son: motor, oculomotor, prefrontal dorsolateral, prefrontal lateral y cíngulo anterior. El conocimiento de la fisiopatología es esencial para entender los síntomas que aparecen en las enfermedades que afectan a los ganglios basales.

La apatía es uno de los síntomas negativos característicos de la disfunción fronto-subcortical. Este síntoma produce un gran impacto y peso en el grado de incapacidad de los pacientes y tiene como consecuencia una reducción muy importante en las actividades de la vida diaria adecuadas para su edad, independiente de otros aspectos de la enfermedad.

La apatía convencionalmente es definida como una ausencia o pérdida de sentimientos, emociones, interés o inquietud. Inicialmente la apatía era considerada como un aspecto más de la depresión y no como un síndrome con identidad propia. Robert Marín (1991) propuso con fines clínicos prácticos una definición de apatía y fue el primero en darle entidad propia e independiente de la depresión. Marín definió la apatía como “pérdida de motivación no atribuible a disminución del nivel de conciencia, deterioro cognitivo o estrés emocional”. Por lo tanto, la apatía inicialmente considerada un problema de expresión de sentimientos y emociones pasó a principios de los 90 a ser considerada por Marín como una alteración de la motivación. Finalmente este último concepto está en debate y se considera a la apatía un síndrome comportamental o disfunción del proceso que origina los actos inducidos por estímulos externos o los propios.

Los distintos tipos de apatía descritos son los siguientes: Apatía emocional donde la zona implicada es el circuito límbico cortico-tálamo-estriatal; Apatía cognitiva en la que la zona implicada es la parte lateral del cortex prefrontal y el territorio

cognitivo de los ganglios basales (caudado y pálido dorsal) (Zamboni, 2008); Apatía por disfunción en la auto-activación es el subtipo de apatía más severa y la zona implicada principalmente es la parte cognitiva y límbica de los ganglios basales y en menor medida la zona dorsomedial del cortex prefrontal (Levy, 2006).

Los criterios diagnósticos así como las principales escalas de medición de la depresión, como el Hamilton y MADRS, tratan a la apatía como un aspecto más de la depresión. Aunque se acepta que la apatía puede constituir un síntoma más de la depresión hay muchas situaciones clínicas en la que la apatía puede ser totalmente independiente de la depresión. Otros estudios muestran que la apatía es más frecuente en pacientes con deterioro cognitivo o demencia (Kuzis, 1999), pero quedan dudas si esta es un síndrome independiente o un síntoma de la enfermedad. El síndrome apatía asociado a demencia o depresión podría tener un origen distinto del síndrome apatía aislada presente en otras enfermedades neurológicas (parkinson, lesiones frontales...).

Se han realizado muchos estudios encaminados a identificar la frecuencia de apatía en la Enfermedad de Parkinson que varía entre el 16-48%. La apatía en la Enfermedad de Parkinson en este momento no se puede considerar consecuencia de un solo mecanismo causal, sino que probablemente y dependiendo del tipo de paciente la participación de la apatía cognitiva, emocional o por déficit de autoactivación es en porcentaje variable.

Para hacer un diagnóstico de apatía es necesario una buena historia clínica que nos permita de acuerdo con unos criterios (de Marín (1991) adaptados por Starkstein (2000)) hacer el diagnóstico. En estos pacientes hay que realizar una serie de batería neuropsicológica con el objetivo de evaluar otros síndromes que a veces están asociados, como son la depresión y el deterioro cognitivo. Con los años y el estudio más profundo

sobre este síntoma, se han elaborado una serie de cuestionarios elaborados para valorar la apatía: AES, NPI, UPDRS I.

La escala LARS fue creada en 2006 como la primera escala desarrollada para el diagnóstico de apatía en la Enfermedad de Parkinson según los nuevos conceptos de apatía. Según los autores, la LARS constituye un instrumento práctico y fiable para evaluar las múltiples áreas del síndrome de apatía. Para el diagnóstico de apatía, cuantificación y evaluación de la respuesta a posibles tratamientos es necesario de disponer de herramientas útiles y bien validadas. En castellano no hay escalas de apatía validadas. Nosotros basados en el análisis de la literatura hemos seleccionado la escala LARS para validarla al castellano por sus propiedades métricas y ser la escala con más potencial de todas las existentes para medir apatía en la Enfermedad de Parkinson. Esta escala además está basada en los nuevos conceptos teóricos de apatía, lo que permitirá diferenciar distintos mecanismos patogénicos en la génesis de este síndrome a la hora de evaluar a los pacientes.

Nuestros objetivos son realizar una validación al castellano de la escala LARS de apatía y comprobar que este síndrome en los pacientes con EPI es independiente de la depresión y el deterioro cognitivo.

## **2. PACIENTES Y METODOS**

La validación de esta escala se ha realizado en el Hospital Clínico de Madrid con la colaboración multidisciplinar del Servicio de Neurología, Servicio de Preventiva y el equipo de traductores. Se han seleccionado un total de 130 pacientes con posible enfermedad de Parkinson en la consulta de la unidad de trastornos del movimiento por



tres neurólogos. Los pacientes cumplen los criterios de inclusión y exclusión y han firmado un consentimiento informado. Se han seleccionado en el estudio un total de 70 controles. Han sido reclutados de la población de acompañantes y cuidadores de los pacientes. A todos los controles que cumplen los criterios de inclusión y exclusión, se les ha informado del objetivo del proyecto y ha firmado el consentimiento informado (Anexo 5).

El estudio se ha dividido en dos fases:

**1º Fase o Prueba Piloto:** Con la versión definitiva de la escala se ha realizó un estudio piloto en 30 pacientes con Enfermedad de Parkinson que han cumplido los criterios de inclusión y exclusión. Con esta prueba se han obtenido datos sobre la comprensión de la escala, formato de la escala, utilidad y fiabilidad interobservador. Previamente para la incorporación de la escala LARS en la batería neuropsicológica del estudio, se han realizado las siguientes fases preparatorias: Cesión de derechos, Traducción y Traducción inversa y grupos de trabajo para consensuar la versión definitiva.

## **2º Fase o Estudio de las Propiedades Métricas de la Escala**

En la entrevista en la que se seleccionó el sujeto a estudio, se le informó detalladamente y se obtiene el consentimiento informado. Inmediatamente después se procedió a una entrevista médica, realizada por el neurólogo investigador principal, en la que se recogieron los datos demográficos, antecedentes médicos y personales. De igual medida se realizó con los controles. En los pacientes con enfermedad de Parkinson se realizó la evaluación del estado motor con las escalas UPDRS y Hoehn and Yahr.

Con una minientrevista realizada por el investigador se ha obtenido un diagnóstico clínico de apatía del paciente para lo que se utilizaron los criterios de Starkstein (2001) de apatía. A los pacientes seleccionados se les citó para realizar en menos de 1 mes una evaluación neuropsicológica de 1 hora de duración con la batería neuropsicológica: LARS, MATTIS, MADRS, Reloj, Fluencia verbal y fonética y MEC. A un subgrupo de pacientes (30) se les citó en menos de 15 días de la primera visita, para realizar un retest de la escala LARS con lo que posteriormente hemos calculado la fiabilidad test-retest. Todos los datos obtenidos fueron almacenados en una base de datos de Access para su posterior análisis.

El procesamiento y análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS v.15.0. Para todas las pruebas se aceptó un valor de significación del 5%. Se realizó, en primer lugar, un análisis descriptivo básico de la muestra y la estratificaremos según los resultados de las escalas administradas. A continuación se realizó un análisis detallado del grupo control, persiguiendo el objetivo de la obtención de datos normalizados y el estudio de posibles influencias sociodemográficas en los resultados. Se compararon las variables demográficas y las puntuaciones obtenidas en la batería neuropsicológica aplicada a casos y a controles.

Se estudió la capacidad de discriminación de los ítems del cuestionario a través del cálculo del índice de discriminación (ID) basado en la comparación de las medias (diferencia absoluta) de la puntuación en cada ítem entre dos grupos de sujetos con grupos extremos.

En nuestro análisis hemos evaluado los siguientes aspectos de fiabilidad de la escala LARS:

c) Consistencia interna de la escala: Se ha calculado la matriz de correlaciones entre los ítems de la escala y los coeficientes de correlación de Pearson entre los diferentes ítems de la escala, entre los ítems de la escala y la puntuación total (PT) de la misma, entre los ítems de cada subescala y la PT de las subescalas, y entre cada PT de la subescalas y la PT del test se obtendrá también el coeficiente de correlación ítem-total corregido y el coeficiente alfa de Cronbach.

d) Fiabilidad Test-Retest: Se ha calculado el coeficiente de correlación intraclase (CCI), la comparación de medias apareadas mediante el test t- de Student para muestras relacionadas y a través de la realización del gráfico de Bland y Altman.

Las pruebas de validez realizadas estarán encaminadas a evaluar la:

- a) Validez de contenido: Se refiere a si los ítems elegidos y el cuestionario representan adecuadamente o son indicadores de lo que se pretende medir. Es un análisis teórico.
- b) Validez de Constructo: Se ha estudiado a través de un análisis factorial.
- c) Validez de Criterio: Para ello se estudió la correlación entre la PT de la escala y la PT de la escala NPI mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson. Para el cálculo del punto de corte de la PT que mejor discrimina entre apatía y no apatía se utilizó el criterio clínico como gold estándar. Para la variable continua PT se realizó una curva ROC (“Receiver Operating Characteristic”).

Se estudió la relación entre la apatía, medida por el criterio clínico, y la depresión (puntuación obtenida en la escala MADRS) y deterioro cognitivo (medida mediante la escala MATTIS), mediante un análisis de la variancia (ANOVA) de dos factores.

Finalmente se ha realizado un estudio para valorar aquellas variables que se relacionan con la apatía, medida con la PT (variable continua) de la escala LARS.

Inicialmente se ha realizado un análisis univariado donde se ha estudiado aquellas variables de interés que se relacionan de manera estadísticamente significativa con la PT de la escala. Y de ahí se realizó un modelo de regresión lineal múltiple introduciendo en el modelo aquellas variables que en el análisis univariado presentaron una  $p \leq 0,05$ .

### **III. RESULTADOS**

Tras la traducción de la escala, en la prueba piloto que se ha realizado al inicio del presente estudio hemos analizado la comprensión de esta por los pacientes. Consideramos que la escala es de fácil aplicabilidad, pues se trata de un test de administración sencilla y sin dificultad en el conteo de la puntuación final. El tiempo de aplicación oscila entre los 9-11 minutos, con una media de 10,11 (DE: 0,54).

En este grupo de pacientes realizamos el análisis de la fiabilidad inter-observador mediante el cálculo del índice kappa que ha sido de 0,93 con un IC 95% (0,86-0,99) con una  $p < 0,001$ .

En la muestra de casos el 60% son varones y la edad media es de 71,6 (DE: 8,1). El 74,6% de los sujetos no tienen estudios o tienen estudios básicos. El estado motor de los casos de la muestra se distribuyen según la escala de Hoehn y Yahr con la siguiente proporción: estadio I: 26,2%; estadio II: 55,4%; estadio III: 16,2%; estadio IV: 1,5% y estadio V: 0,8%. Los casos tienen una media en la escala UPDRS III de 22,9 (DE: 10,9). El tiempo medio de evolución de los pacientes con Enfermedad de Parkinson de la muestra es muy variable, con una mediana calculada en meses de 49 (RIQ: 26,75-113,23). En las características demográficas (edad, sexo y nivel educativo) no hay diferencias significativas entre los casos y controles (Tabla 8).

## PROPIEDADES PSICOMÉTRICAS DE LA ESCALA

### *Pruebas basadas en el proceso de respuesta*

Al tratarse de una escala administrada por el investigador se recogieron el 100% de todos los datos computables y la puntuación media ha sido de  $-14,5 \pm 9,1$ .

En el análisis detallado de los ítems observamos que el ítem 20, 21, 24 y 32 tiene efecto suelo (>90% respuestas se acumulan en el valor inferior). El índice de discriminación más bajos son los que tienen los ítems 20, 21, 24, 31, 32 y 33.

### *Pruebas de Fiabilidad*

Se ha realizado el análisis de la consistencia interna de la escala LARS utilizando el test de correlación de Pearson entre los 33 ítems de la escala mediante una matriz de correlaciones. En este análisis se ha encontrado bajas correlaciones entre los ítems de los distintos dominios y más altas entre los que pertenecen a los mismos dominios. El coeficiente más bajo encontrado es de -0,28 (ítem 1-ítem 28) y el más alto es de 0,45 (ítem 15-ítem 16). El alfa de Cronbach global de la escala LARS es de 0,81. La correlación media inter-ítem es de 0,11 (DE: 0,01). El análisis del alfa de Cronbach corregidos por la eliminación de cada ítem muestra que en el caso de los ítems 5, 7, 17, 18, 24, 25, 32 y 33 el grado de concordancia o alfa de Cronbach aumenta. Además la correlación de cada ítem con la puntuación total de cada subescala corregido por la eliminación de cada ítem disminuye. La correlación entre cada ítem y la puntuación total de la subescala (PT-Sub) a la que pertenece muestra un máximo de 0,90 y un mínimo 0,31. El análisis de correlación entre las distintas subescalas muestra una

correlación máxima de 0,71 y mínima de 0,056 y la media de correlación entre las subescalas es 0,32 (DE=0,03). Finalmente se ha realizado un análisis de correlaciones con el test de Pearson entre la puntuación de cada subescala con la PT-LARS. En este análisis se obtiene un alfa de Cronbach de 0,76 y una correlación máxima de 0,71 y una correlación mínima 0,41.

En la fiabilidad test-retest se ha obtenido un CCI de 0,97 IC95% (0,94-0,99) con una  $p < 0,001$ , calculado mediante un ANOVA de medidas repetidas. Además se ha obtenido una correlación calculada por el test de correlación de Pearson de 0,97 con una  $p < 0,001$ .

#### *Pruebas De Validez*

La validez de constructo de la escala se ha evaluado mediante una técnica de factorización (análisis de componentes principales). El análisis de los componentes principales se ha realizado introduciendo la puntuación total de las 9 subescalas del cuestionario. Se decidió, bajo criterio clínico y tras el análisis de las agrupaciones obtenidas por las agrupaciones de las puntuaciones de las nueve subescalas en los componentes, analizar la solución de 4 factores. El conjunto de los 4 primeros componentes explica el 67,52% de la varianza de los datos. Las agrupaciones obtenidas de las subescalas son: en el factor 1 (CI) se han agrupado las subescalas PD, AF e INI; en el factor 2 (E) se han agrupado las subescalas BN, M y VS; en el factor 3 (IA) está compuesto únicamente por la escala P; el Factor 4 (AC) se han agrupado AC y RE.

La validez de criterio o concurrente ha sido calculada mediante la correlación entre la Puntuación Total de la escala LARS en la muestra y la subescala apatía de NPI es moderada, 0,61. Como medida de precisión diagnóstica se realizó un estudio de la

sensibilidad y especificidad mediante la realización de curvas ROC utilizando la PT de la escala LARS y el diagnóstico clínico realizado por el investigador. El área bajo la curva de la curva ROC obtenida es de 0,86 con un IC95% (0,84-0,95) con una  $p < 0,001$ . El punto de corte seleccionado de la curva ROC realizada que maximiza los valores de sensibilidad y especificidad, y que por tanto se ha seleccionado, es -14. La media de la puntuación total de los casos de la escala LARS es de -14,51 (DE: 9,15) y la media de la puntuación total de los controles de la escala LARS es de -25 (DE: 5,52) (Figura 17). Hemos calculado el punto de corte de LARS respecto a los controles, calculando la media de la puntuación total de LARS en el grupo control menos 2,5 DE. El punto de corte obtenido mediante esta fórmula es de -11.

## **RELACIÓN DE LA APATÍA CON OTRAS VARIABLES**

### *Apatía Y Depresión*

Hemos analizado la serie de casos de pacientes con Enfermedad de Parkinson en función del diagnóstico de apatía y depresión. A partir de los resultados obtenidos podemos afirmar que el valor de PT LARS es independiente de la depresión.

### *Apatía Y Deterioro Cognitivo*

También hemos analizado la serie de casos de pacientes con Enfermedad de Parkinson, al igual que hemos hecho con la depresión, en función del diagnóstico de apatía y deterioro cognitivo. Hemos encontrado que en este caso también el valor de PT LARS es independiente del deterioro cognitivo.

## **FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PUNTUACIÓN TOTAL DE LARS**

Aunque el estudio no está diseñado para sacar resultados sobre los factores que influyen en la en la puntuación final de la escala validada, hemos realizado unos análisis preliminares de aquellos factores medidos en el estudio que posteriormente con el diseño adecuado podremos concluir.

La correlación más alta es la encontrada con la UPDRS I que es de 0,58. Posteriormente las correlaciones más altas son las encontradas con el estadio motor valorado tanto por Hoehn & Yahr como por UPDRS III, aunque esta correlación es baja. Se realizó un modelo de regresión lineal múltiple con el objetivo de identificar aquellas variables que se relacionan de manera independiente con la puntuación final de la nueva escala validada (LARS). Las variables UPDRS I, MADRS y MATTIS son las variables que de manera independiente se relacionan significativamente con la puntuación total de la escala.

## **IV. DISCUSIÓN**

Las puntuaciones de los pacientes en la batería neuropsicológica nos definen una serie de pacientes que respecto a la original tiene una puntuación de MADRS similar y una puntuación en el Mattis que es ligeramente inferior. Esto último es considerado reflejo tanto del menor nivel cultural de los pacientes, como de una mayor edad media de los pacientes con Enfermedad de Parkinson en nuestra serie respecto a la original.

Los controles están apareados por edad y sexo con los casos. Las características demográficas no muestran diferencias significativas entre los dos grupos. El nivel educativo tampoco muestra diferencias significativas entre los dos grupos debido a que



la población de origen es la misma. Los dos grupos son comparables pues los controles en nuestro caso pueden considerarse un subgrupo de pacientes representativo de los miembros del grupo base que ha dado origen a los casos, es decir, a los pacientes con Enfermedad de Parkinson.

Para el conjunto de la escala, los parámetros referidos a calidad de datos y aceptabilidad resultaron muy satisfactorios. No ha habido pérdida de datos por lo que se computaron el 100% de los datos. Todos los parámetros se situaron claramente dentro de los valores estándares. En el análisis del proceso de respuesta hemos encontrado en algunos de los resultados que los ítems 21, 24, 32 y 33 han presentado resultados fuera del rango de lo que se considera el estándar.

En el estudio de la consistencia interna de la escala, el alfa de Cronbach global de la escala obtenido es de 0,81. Este supone una buena consistencia interna del test o lo que es lo mismo que las respuestas de los ítems están relacionadas entre sí. Como nuestra escala está compuesta por más de 30 ítems hemos realizado también la prueba de las dos mitades, para aportar datos no influenciados por el número de ítems de la escala. En el análisis de la prueba de dos mitades se obtiene un coeficiente de correlación (Spearman-Brown) relativamente alto (0,82), por lo que aparentemente la escala tiene una buena consistencia interna.

La correlación media inter-ítem obtenida en el análisis de la escala es de 0,11 (DE:0,01). Este valor es reflejo de la correlación entre los ítems que componen la escala y este valor obtenido presume una correlación moderada. Los valores de los coeficientes de correlación obtenidos en los análisis de los ítems del mismo dominio están entre 0,20-0,60. Aunque aparentemente nos pueden parecer valores excesivamente bajos, cuando se trata del análisis inter-ítem, estos valores son reflejo de que no hay

redundancia en la medición dentro del mismo dominio de la escala. La correlación calculada entre la puntuación de cada subescala con la puntuación total corregida y el alfa de Cronbach calculado para el mismo supuesto muestra un resultado diferente. En este caso en todos los casos la correlación corregida al eliminar el ítem es menor. Además en ningún caso es menor a 0,20 que es el límite mínimo aceptado. El alfa de Cronbach corregida por la eliminación de cada subescala también disminuye y en todos los casos es mayor de 0,70. De estos dos análisis que determinan el valor discriminativo de los distintos componentes de la escala podemos concluir que las 9 subescalas que constituyen la escala, aportan un valor añadido a la valoración del constructo.

Estos valores de consistencia interna obtenidos están no sólo dentro de los valores criterio sino que son similares a los obtenidos en el estudio original. El análisis de estos resultados expresan, en general, una apropiada interrelación entre los ítems de la escala en un punto en el tiempo, escaso error aleatorio y posible alta precisión de la escala.

Se ha demostrado al igual que en el estudio original que la escala tiene una muy buena fiabilidad test-retest y fiabilidad inter-observador. Estos resultados la dotan de una mayor fiabilidad global a la hora de ser utilizada como herramienta de medida tanto para seguimiento y para screening.

En el análisis factorial que estudia la validez de constructo, la agrupación de los 4 componentes principales no equivale al del estudio original y la adecuación con el constructo teórico inicial tampoco es clara. Realmente creemos que en nuestro caso el formato de los ítems puede pesar más que la significación conceptual y que de esta forma lo empírico pesa más que lo psicológicamente sustantivo.

En este estudio hemos comprobado la validez externa y en concreto la validez convergente de la escala LARS que pretende medir apatía en la enfermedad de Parkinson a través de dos análisis. En primer lugar hemos realizado una correlación entre el diagnóstico de apatía realizado por la escala LARS con la escala NPI, en concreto, con la subescala de apatía. En el análisis estadístico hemos encontrado una relación lineal moderadamente positiva 0,61. Hemos realizado un análisis más profundo y la correlación más estrecha de la escala ocurre en las subescalas IA y CI. Esta asociación probablemente sea debida a que estas dos subescalas y sus componentes son los más representados en los ítems que componen la escala NPI. En cambio el componente más emocional y de autoconciencia es más exclusiva y novedosa de la escala LARS. Segundo, el análisis de la curva ROC el punto de corte que mejor S y E tiene es -14. El punto de corte obtenido a partir de la media de PT LARS de los controles es de -11. Así deducimos que hay un porcentaje de pacientes que se diagnostican clínicamente y que no son detectables por la escala, por eso consideramos que de -14 a -11 es el rango de puntuación para considerar a un paciente con apatía leve. Es decir, que a raíz de estos resultados podemos establecer que de -36 a -14 el paciente no tiene apatía, de -14 a -11 los pacientes tienen apatía leve y puntuaciones entre -11 y +36 reflejan que los pacientes tienen apatía moderada o grave según la positividad del resultado. Estos puntos de corte difieren de los del estudio original debido a que la muestra del estudio tiene diferentes características de la del estudio original. Pero en cambio, creemos que nuestra muestra es reflejo de la población española con Enfermedad de Parkinson por lo que para su aplicación en castellano y en nuestro país recomendamos los puntos de corte anteriormente descritos.

Como parte del constructo teórico inicial la apatía es considerada en este estudio un síndrome independiente de la depresión y el deterioro cognitivo. Son muchos los estudios que lo han estudiado y el nuestro también confirma en el análisis realizado que la apatía es un síndrome relacionado pero independiente de la depresión y el deterioro cognitivo. Este resultado nos refleja un origen fisiopatogénico común en el que existe un solapamiento parcial de las vías implicadas en los tres síndromes. Desde el punto de vista clínico este diagnóstico diferencial tiene implicaciones terapéuticas muy importantes y que obviarlas puede alterar la calidad de vida de nuestros pacientes.

Con respecto a otros datos de validez convergente analizados la asociación más estrecha se produjo con la UPDRS I, que contiene también un ítem referido a apatía. En el análisis multivariante se confirma que la UPDRS I se correlaciona de forma independiente con puntuación total de la escala así como también lo hacen MADRS y Mattis con la puntuación total de LARS. Esta independencia de la apatía del estado motor es explicada en función de esta clasificación, pues la apatía está fisiopatogénicamente asociada con la degeneración del sistema límbico y asociativo y no con la degeneración del circuito motor. Aunque haya un patrón neurodegenerativo común en los pacientes con EP, en la práctica clínica observamos que cada paciente es muy distinto dentro de la misma enfermedad. Por lo que la aparición de los síntomas cognitivos, conductuales y motores depende de la afectación espacio-temporal de los circuitos y de la variabilidad individual.

La frecuencia de apatía en nuestra muestra es del 42%. Este resultado es muy similar al de otras series publicadas, aunque está en el límite superior del rango de porcentajes publicados (16-48%) (Dujardin et al., 2007; Isella et al., 2002; Aarsland et al., 2007; Starkstein et al., 1992; Pluck and Brown, 2002; Pedersen et al., 2008;

Kulisevsky et al., 2008) (Tabla 5). Por lo tanto, hemos mostrado nuevas evidencias de que la apatía es un síntoma muy importante y frecuente en la enfermedad de Parkinson.

Disponer de una versión de LARS en castellano y validada en una población de pacientes representativa, supone un gran avance en el estudio que podemos hacer de la apatía en la población de parkinsonianos españoles.

Su fácil aplicación, hace que esta escala tenga un papel importante en los protocolos de evaluación neuropsicológica de la Enfermedad de Parkinson que utilizamos en la práctica clínica habitual. Además es una herramienta muy útil y que su inclusión en los protocolos neuropsicológicos de investigación va a permitir una mejor homogeneización de las muestras cara a estudios clínicos o de investigación funcional de la apatía y síntomas cognitivo-conductuales.

## **V. CONCLUSIONES**

La versión en castellano de la escala LARS en la población a estudio ha resultado ser una escala válida y fiable. La escala LARS en castellano es una herramienta útil en el diagnóstico de la apatía en la Enfermedad de Parkinson. La depresión y el deterioro cognitivo influyen en la puntuación total de la escala LARS. La apatía es un síndrome con entidad propia relacionado pero independiente de la depresión y el deterioro cognitivo.

## **VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Aarsland D, Ballard C, McKeith I, Perry RH, Larsen JP. (2001). Comparison of extrapyramidal signs in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 13, 374-9.

Aarsland D, Brønnick K, Ehrt U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, Cummings JL. (2007). Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78, 36-42.

Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, Cummings JL. (1999). Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67, 492-6.

AERA, APA y NCME. (1999). Standards for educational and psychological tests. Washington DC: American Psychological Association, American Educational Research Association, National Council on Measurement in Education.

Albin RL, Young A, Penny JB. (1989). The functions anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci*, 12, 366–75.

Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*, 9, 357-381.

Alexander GIM, Crutcher MD. (1990). Functional architecture of the basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci*, 13, 266–71.

Altman, D.G., y Martin Bland, J. (1994). Statistics notes: diagnostic tests 2: predictive values. *British Medical Journal*, 309, 102.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4º Edition. Washington DC: American Psychiatric Press, 1994.

Apicella P. (2007). Leading tonically active neurons of the striatum from reward detection to context recognition. *Trends Neurosci*, 30, 299–306.

Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, Vanni P, Maggi S, Perissinotto E, Grigoletto F, Amaducci L, Inzitari D. (2000). Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology*, 55, 1358-63.

Balleine BW, Delgado MR, Hikosaka O. (2007). The role of the dorsal striatum in reward and decision-making. *J Neurosci*, 27, 8161-5.

Benes FM. (2001). Carlsson and the discovery of dopamine. *Trends Pharmacol Sci*, 22, 46-7.

Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales-González JM, Porta-Etessam J, Trincado R, Vega S, Louis ED; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. (2004). Incidence of Parkinson disease and Parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology*, 62, 734-41.

Berg D, Schweitzer K, Leitner P, Zimprich A, Lichtner P, Belcredi P, Brussel T, Schulte C, Maass S, Nagele T. (2005). Type and frequency of mutations in the LRRK2 gene in familial and sporadic Parkinson's disease. *Brain*, 128(Pt 12), 3000-11.

Bergareche A, De La Puente E, López de Munain A, Sarasqueta C, de Arce A, Poza JJ, Martí-Massó JF. (2004). Prevalence of Parkinson's disease and other types of Parkinsonism. A door-to-door survey in Bidasoa, Spain. *J Neurol*, 251, 340-5.

Bhatia K, Marsden C. (1994). The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain*, 117, 859–76.



Biskup S, Gerlach M, Kupsch A, Reichmann H, Riederer P, Vieregge P, Wüllner U, Gasser T. (2008). Genes associated with Parkinson syndrome. *J Neurol*, 255 (Suppl 5), 8-17.

Bogousslavsky J. (2003). William Feinberg lecture 2002: emotions, mood, and behavior after stroke. *Stroke*, 34, 1046-50.

Bonelli RM, Cummings JL. (2007). Frontal-subcortical circuitry and behavior. *Dialogues Clin Neurosci*, 9, 141-51.

Bové J, Prou D, Perier C, Przedborski S. (2005). Toxin-induced models of Parkinson's disease. *NeuroRx*, 2, 484-94.

Bové J, Zhou C, Jackson-Lewis V, Taylor J, Chu Y, Rideout HJ, Wu DC, Kordower JH, Petrucelli L, Przedborski S. (2006). Proteasome inhibition and Parkinson's disease modeling. *Ann Neurol*, 60, 260-4.

Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. (1999). Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology*, 52, 1214-20.

Braak H and Del Tredici K. (2008). Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology*, 70, 1916-25.

Braak H, Braak E, Yilmazer D, Schultz C, de Vos RA, Jansen EN. (1995). Nigral and extranigral pathology in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*, 46, 15-31.

Braak H, Braak E. (2000). Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol*, 247 (Suppl 2), II3-10.

Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U. (2002). Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol*, 249 (Suppl 3), III/1-5.

Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24, 197-211.

Braak H, Müller CM, Rüb U, Ackermann H, Bratzke H, de Vos RA, Del Tredici K. (2006). Pathology associated with sporadic Parkinson's disease--where does it end? *J Neural Transm Suppl*, 70, 89-97.

Brown RG, Pluck G. (2000). Negative symptoms: the 'pathology' of motivation and goal-directed behaviour. *Trends Neurosci*, 23, 412-417.

Buela-Casal G, Sierra JC, Carretero-Dios H y De los Santos-Roig, M. (2002). Situación actual de la evaluación psicológica en lengua castellana. *Papeles del Psicólogo*, 83, 27-33.

Burn DJ, Mark MH, Playford ED, Maraganore DM, Zimmerman TR Jr, Duvoisin RC, Harding AE, Marsden CD, Brooks DJ. (1992). Parkinson's disease in twins studied with 18F-dopa and positron emission tomography. *Neurology*, 42, 1894-900.

Cacho J, García-García R, Arcaya J, Gay J, Guerrero-Peral AL, Gómez-Sánchez JC, Vicente JL (1996). The 'clock drawing test' in healthy elderly people. *Rev Neurol*, 24, 1525-8.

Carretero-Dios H y Pérez C (2005). Normas para el desarrollo y revisión de estudios instrumentales. *Int J Clin Health Psicol*, 5, 521-555.

Cavada C, Compañy T, Tejedor J, Cruz-Rizzolo RJ, Reinoso-Suárez F. (2000). The anatomical connections of the macaque monkey orbitofrontal cortex. A review. *Cereb Cortex*, 10, 220-42.

Chan CS, Surmeier DJ, Yung WH. (2005). Striatal information signaling and integration in globus pallidus: timing matters. *Neurosignals*, 14, 281-9.

Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, Hernán MA, Ascherio A. (2006). Survival of Parkinson's disease patients in a large prospective cohort of male health professionals. *Mov Disord*, 21, 1002-7.

Clavería LE, Duarte J, Sevillano MD, Pérez-Sempere A, Cabezas C, Rodríguez F, de Pedro-Cuesta J. (2002). Prevalence of Parkinson's disease in Cantalejo, Spain: a door-to-door survey. *Mov Disord*, 17, 242-9.

Cortina JM. (1993). What is coefficient alpha? An examination of theory and applications. *J Appl Psychol*, 78, 98-104.

Courtemanche R, Fujji N, Graybiel A. (2003). Synchronous, focally modulated beta-band characterize local field potential activity in the striatum of awake behaving monkeys. *J Neurosci*, 23, 11741-52.

Cummings JL, Back C. (1998). The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 6(2 Suppl 1), S64-78.

Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44, 2308-14.

Cummings JL. (2003). Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice: evidence-based recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry*, 11, 131-45.

Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Pochon JB, Levy R, Dubois B. (2002). Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopatherapy. *Neuropsychologia*, 40, 2257-67.

Dauer W, Przedborski S. (2003). Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*, 39, 889-909.

Davis GC, Williams AC, Markey SP, Ebert MH, Caine ED, Reichert CM, Kopin IJ. (1979). Chronic Parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues. *Psychiatry Res*, 1, 249-54.

Dawson TM. (2006). Parkin and defective ubiquitination in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2006, 70,209-13.

De Lau L, Breteler MB. (2006a). Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 5, 525-35.

De Lau LM, Giesbergen PC, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. (2004). Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology*, 63, 1240-4.

De Lau LM, Koudstaal PJ, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM. (2006b). Dietary folate, vitamin B12, and vitamin B6 and the risk of Parkinson disease. *Neurology*, 67, 315-8.

De Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, Fratiglioni L, Lobo A, Martinez-Lage J, Trenkwalder C, Hofman A. (2000). Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 54(11 Suppl 5), S21-3.

De Rijk MC, Rocca WA, Anderson DW, Melcon MO, Breteler MM, Maraganore DM. (1997). A population perspective on diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Neurology*, 48, 1277-81.

De Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A, Rocca WA. (1997). Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62, 10-5.

DeLong MR. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci*, 13, 281-5.

DeLong MR. (1973). Putamen: activity of single units during slow and rapid arm movements. *Science*, 179, 1240-2.

Diccionario de la Real Academia Española. (2005). 21ª Edición. Madrid: Espasa, 177.

Díez-Nicolás, J., y Fernández-Ballesteros, R. (2001). El envejecimiento de la población española. En: R. Fernández-Ballesteros y J. Díez-Nicolás (Coord.). Libro blanco sobre la enfermedad de Alzheimer y trastornos afines. Madrid: Editorial Médica Panamericana. Vol. I. (pp. 15-32).

Djaldetti R, Treves TA, Ziv I, Melamed E, Lorberboym M. (2007). 123I-FP-CIT SPECT imaging of dopamine transporters in patients with recurrent sudden falls: are such falls a distinct entity? *J Nucl Med Technol*, 35, 232-6.

Dodson MW, Guo M. (2007). Pink1, Parkin, DJ-1 and mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurobiol*, 17, 331-7.

Doménech, J.M. (2002). Fundamentos de diseño y estadística. Barcelona: Signo.

Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, Marshall FJ, Ravina BM, Schifitto G, Siderowf A, Tanner CM. (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68, 384-6.

Doyon J. (2008). Motor sequence learning and movement disorders. *Curr Opin Neurol*, 21, 478-83.

Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, Dickson D, Duyckaerts C, Cummings J, Gauthier S, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, Mizuno Y, McKeith IG, Olanow CW, Poewe W, Sampaio C, Tolosa E, Emre M. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord*, 22, 2314-24.

Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55, 1621-6.

Dufouil C, Clayton D, Brayne C, Chi LY, Denning TR, Paykel ES, O'Connor DW, Ahmed A, McGee MA, Huppert FA (2000). Population norms for the MMSE in the very old: estimates based on longitudinal data. *Mini-Mental State Examination*. *Neurology*, 55, 1609-13.

Dujardin K. (2007). Apathy in neurodegenerative diseases: pathophysiology, diagnostic evaluation, and treatment. *Rev Neurol (Paris)*, 163, 513-21.

Dujardin K, Sockeel P, Delliaux M, Destée A, Defebvre L. (2008). The Lille Apathy Rating Scale: validation of a caregiver-based version. *Mov Disord*, 23, 845-9.

Dujardin K, Sockeel P, Devos D, Delliaux M, Krystkowiak P, Destée A, Defebvre L. (2007). Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 22, 778-84.

Dujardin, B., Van der Ende, J., Van Gompel, A., Unger, J.P., y Van der Stuyft, P. (1994). Likelihood ratios: a real improvement for clinical decision making? *Eur J Epidemiol*, 10, 29-36.

Eidelberg D. (2007). Relationship between self-reported apathy and executive dysfunction in nondemented patients with Parkinson disease. *Cogn Behav Neurol*, 20, 184-92.

Elbaz A and Moisan F. (2008). Update in the epidemiology of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*, 21, 454-460.

Elias S, Joshua M, Goldberg JA, Heimer G, Arkadir D, Morris G, Bergman H. (2007). Statistical properties of pauses of the high-frequency discharge neurons in the external segment of the globus pallidus. *J Neurosci*, 27, 2525-38.

Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 22, 1689-707; quiz 1837.

Erwin B. Montgomery Jr. (2007). Basal Ganglia physiology and pathophysiology: A reappraisal. *Parkinsonism and related Disorders*, 13, 455-465.

Eslinger PJ, Damasio AR. (1985). Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology*, 35, 1731-1741.

Fahn S., Elton, R.L. In: *Recent developments in Parkinson's disease. Vol 2.* (1987) Macmillan Health Care information: Florham Park, NJ; 153-164.

Fahn S. (2003). Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann NY Acad Sci*, 991, 1-14.

Feierstein CE, Quirk MC, Uchida N, Sosulski DL, Mainen ZF. (2006). Representation of spatial goals in rat orbitofrontal cortex. *Neuron*, 51, 495-507.

Fénelon G, Goetz CG, Karenberg A. (2006). Hallucinations in Parkinson disease in the prelevodopa era. *Neurology*, 66, 93-8.

Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. (2000). Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*, 123, 733-45.

Fernandez HH, Aarsland D, Fénelon G, Friedman JH, Marsh L, Tröster AI, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Goetz CG (2008). Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*, 23, 484-500.

Filion M, Tremblay L. (1991). Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res*, 547, 142-51.

Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W. (2003). Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science*, 299, 1898-902.

Fischer, J.E., Bahcmann, L.M., y Jaeschke, R. (2003). A reader's guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis. *Intensive Care Medicine*, 29, 1043-1051.

Fisone G, Håkansson K, Borgkvist A, Santini E. (2007). Signaling in the basal ganglia: postsynaptic and presynaptic mechanisms. *Physiol Behav*, 92, 8-14.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state" (1975). A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12, 189-98.

Fukui H, Moraes CT. (2008). The mitochondrial impairment, oxidative stress and neurodegeneration connection: reality or just an attractive hypothesis? *Trends Neurosci*, 31, 251-6.



Galvan A, Wichmann T. (2007). GABAergic circuits in the basal ganglia and movement disorders. *Prog Brain Res*, 160, 287-312.

Galvin JE, Lee VMY, Trojanowski JQ. (2001). Synucleinopathies. Clinical and pathological implications. *Arch Neurol*, 24, 197-211.

García Ruiz PJ, Meseguer E. (2002). Short history of L-Dopa. *Neurología*, 17, 214-7.

García Ruiz PJ. (2004). Prehistoria de la enfermedad de Parkinson. *Neurología*, 19, 735-737.

Gasser T. (2007). Update on the genetics of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 22(S17), S343-S350.

Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*, 56, 33-9.

Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, Stern MB, Tilley BC, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, Van Hilten JJ, LaPelle N. (2007). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord*, 22, 41-7.

Goetz CG. (1986). Charcot on Parkinson's disease. *Mov Disord*, 1, 27-32.

Gorell JM, Peterson EL, Rybicki BA, Johnson CC. (2004). Multiple risk factors for Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 217, 169-74.

Habib M. (2004). Athymhormia and disorders of motivation in Basal Ganglia disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 16, 509-24.

Hamani C, Lozano AM. (2003). Physiology and pathophysiology of Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci*, 991, 15-21.

Harding AJ, Stimson E, Henderson JM, Halliday GM. (2002). Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease. *Brain*, 125(Pt 11), 2431-45.

Hartmann A, Hunot S, Hirsch EC. (2003). Inflammation and dopaminergic neuronal loss in Parkinson's disease: a complex matter. *Exp Neurol*, 184, 561-564.

Healy DG, Abou-Sleiman PM, Valente EM, Gilks WP, Bhatia K, Quinn N, Lees AJ, Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, Bonifati V, Durr A, Bressman S, Brice A, Aasly J, Zabetian CP, Goldwurm S, Ferreira JJ, Tolosa E, Kay DM, Klein C, Williams DR, Marras C, Lang AE, Wszolek ZK, Berciano J, Schapira AH, Lynch T, Bhatia KP, Gasser T, Lees AJ, Wood NW; International LRRK2 Consortium. (2008). Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol*, 7, 583-90.

Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. (2005). Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*, 20, 190-9.

Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*, 23, 837-44.

Hobart CJ, Cano SJ, Zajicek JP, Thompson AJ. (2007). Rating scales as outcome measures for clinical trials in neurology: problems, solutions, and recommendations. *Lancet Neurol*, 6:1094-1105.

Hoehn MM, Yahr MD. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17, 427-42.

Hofer A, Berg D, Asmus F, Niwar M, Ransmayr G, Riemenschneider M, Bonelli SB, Steffebauer M, Ceballos-Baumann A, Haussermann P, Behnke S, Krüger R, Prestel J, Sharma M, Zimprich A, Riess O, Gasser T. (2005). The role of alpha-synuclein gene multiplications in early-onset Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Neural Transm*, 112, 1249-54.

Höglinger GU, Oertel WH, Hirsch EC. (2006). The rotenone model of parkinsonism--the five years inspection. *J Neural Transm Suppl*, 70, 269-72.

Holdorff B. (2006). Fritz Heinrich Lewy (1885-1950). *J Neurol*, 253, 677-8.

Hollerman JR, Tremblay L, Schultz W. Involvement of basal ganglia and orbitofrontal cortex in goal-directed behavior. *Prog Brain Res* 2000;126:193-215.

Hu G, Bidel S, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. (2007). Coffee and tea consumption and the risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 22, 2242-8.

Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. (1992). What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology*, 42, 1142-6.

Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55, 181-184.

Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. (2001). Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology*, 57, 1497-9.

Hutter CM, Samii A, Factor SA, Nutt JG, Higgins DS, Bird TD, Griffith A, Roberts JW, Leis BC, Montimurro JS, Kay DM, Edwards KL, Payami H, Zabetian CP. (2008). Lack of evidence for an association between UCHL1 S18Y and Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 15, 134-9.

Isella V, Melzi P, Grimaldi M, Iurlaro S, Piolti R, Ferrarese C, Frattola L, Appollonio I. (2002). Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 17, 366-71.

Ishihara LS, Cheesbrough A, Brayne C, Schrag A.(2007). Estimated life expectancy of Parkinson's patients compared with the UK population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78, 1304-9.

James Parkinson. (2002). An Essay on the Shaking Palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:223-236.

Jankovic J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79, 368-76.

Jankovic K, Kapada AS. (2001). Functional decline in Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 58, 1611-5.

Jellinger KA. (2007). Morphological substrates of Parkinsonism with and without dementia. A retrospective clinico-pathological study. *J Neural Transm Suppl*, 72, 91-104.

Jellinger KA. (2008). A critical reappraisal of current staging of Lewy-related pathology in human brain. *Acta Neuropathol*, 116, 1-16.

Jenner P, Olanow CW. (2006). The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease. *Neurology*, 66(10 Suppl 4), S24-36.

Jenner P, Olanow W. (1996). Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology*, 47(Suppl 3), S161-S170.

Jones DC, Miller GW. (2008). The effects of environmental neurotoxins on the dopaminergic system: A possible role in drug addiction. *Biochem Pharmacol*, 76, 569-81.

Kapp W. (1992). The history of drugs for the treatment of Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 38, 1-6.

Kaufman, A.S., McLean, J.E., y Reynolds, C.R. (1988). Sex, race, residence, region, and education differences on the 11 WAIS-R subtests. *Journal of Clinical Psychology*, 44, 231-248.

Kelly RM, Strick PL. (2004). Macro-architecture of basal ganglia loops with the cerebral cortex: use of rabies virus to reveal multisynaptic circuits. *Prog Brain Res*, 143, 449-459.

Kempster PA, Hurwitz B, Lees AJ. (2007). A new look at James Parkinson's Essay on the Shaking Palsy. *Neurology*, 69, 482-5.

Khalil R. (1996). History of Parkinson's disease. *Hist Sci Med*, 30, 215-20.

Khan A, Brodhead AE, Kolts RL (2004). Relative sensitivity of the Montgomery-Asberg depression rating scale, the Hamilton depression rating scale and the Clinical Global Impressions rating scale in antidepressant clinical trials: a replication analysis. *Int Clin Psychopharmacol*, 19, 157-160.

Kimura M, Matsumoto N, Okahashi K, Ueda Y, Satoh T, Minamimoto T, Sakamoto M, Yamada H. (2003). Goal-directed, serial and synchronous activation of neurons in the primate striatum. *Neuroreport*, 14, 799-802.

Kirsch-Darrow L, Fernandez HH, Marsiske M, Okun MS, Bowers D. (2006). Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology*, 67, 33-8.

- Kita H. (2007). Globus pallidus external segment. *Prog Brain Res*, 160, 111-33.
- Klein C, Lohmann-Hedrich K. (2007). Impact of recent genetic findings in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*, 20, 453-64.
- Kobayashi S, Schultz W. (2008). Influence of reward delays on responses of dopamine neurons. *J Neurosci*, 28, 7837-46.
- Konarski JZ, McIntyre RS, Kennedy SH, Rafi-Tari S, Soczynska JK, Ketter TA. (2008). Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disord*, 10, 1-37.
- Kosaka K. (2000). Diffuse Lewy body disease. *Neuropathology*, 20, 73-78.
- Krüger R, Vieira-Saecker AM, Kuhn W, Berg D, Müller T, Kühnl N, Fuchs GA, Storch A, Hungs M, Woitalla D, Przuntek H, Epplen JT, Schöls L, Riess O. (1999). Increased susceptibility to sporadic Parkinson's disease by a certain combined alpha synuclein/apolipoprotein E genotype. *Ann Neurol*, 45, 611-7.
- Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, García-Sánchez C, Gironell A, Trapecio Group Study. (2008). Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord*, 23, 1889-96.
- Kumazawa R, Tomiyama H, Li Y, Imamichi Y, Funayama M, Yoshino H, Yokochi F, Fukusako T, Takehisa Y, Kashiwara K, Kondo T, Elibol B, Bostantjopoulou S, Toda T, Takahashi H, Yoshii F, Mizuno Y, Hattori N. (2008). Mutation analysis of the PINK1 gene in 391 patients with Parkinson disease. *Arch Neurol*, 65, 802-8.
- Kuzis G, Sabe L, Tiberti C, Dorrego F, Starkstein SE. (1999). Neuropsychological correlates of apathy and depression in patients with dementia. *Neurology*, 52, 1403-7.
- Laihinien A, Ruottinen H, Rinne JO, Haaparanta M, Bergman J, Solin O, Koskenvuo M, Marttila R, Rinne UK. (2000). Risk for Parkinson's disease: twin studies for the

detection of asymptomatic subjects using [18F]6-fluorodopa PET. *J Neurol*, 247 (Suppl 2), II110-3.

Lang AE. (2007). The progression of Parkinson disease: a hypothesis. *Neurology*, 68, 948-52.

Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. (1983). Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*, 219, 979-80.

Leblois A, Boraud T, Meissner W, Bergman H, Hansel D. (2006). Competition between feedback loops underlies normal and pathological dynamics in the basal ganglia. *J Neurosci*, 26, 3567-83.

Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE, Weintraub D, Sampaio C, Poewe W, Rascol O, Stebbins GT, Goetz CG. (2008). Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*, 23, 2004-14.

Lees AJ, Selikhova M, Andrade LA, Duyckaerts C. (2008). The black stuff and Konstantin Nikolaevich Tretiakoff. *Mov Disord*, 23, 777-83.

Leverenz JB, Hamilton R, Tsuang DW, Schantz A, Vavrek D, Larson EB, Kukull WA, Lopez O, Galasko D, Masliah E, Kaye J, Woltjer R, Clark C, Trojanowski JQ, Montine TJ. (2008). Empiric refinement of the pathologic assessment of Lewy-related pathology in the dementia patient. *Brain Pathol*, 18, 220-4.

Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Masterman D, Miller BL, Craig AH, Paulsen JS, Litvan I. (1998). Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 10, 314-9.

Levy R, Czernecki V. (2006a). Apathy and the basal ganglia. *J Neurol*, 253 Suppl 7, VII54-61.

Levy R, Dubois B. (2006b). Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex*, 16, 916-28.

Levy G, Jacobs DM, Tang MX, Côté LJ, Louis ED, Alfaró B et al. (2002). Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 17, 1221-6.

Lim KL, Tan JM. (2007). Role of the ubiquitin proteasome system in Parkinson's disease. *BMC Biochem*, 8 (Suppl 1), S13.

Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, de la Cámara C, Ventura T, Morales Asín F, Fernando Pascual L, Montañés JA, Aznar S. (1999). Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population. *Med Clin (Barc)*, 112, 767-74.

López de Ullibarri Galparsoro, I., y Pita Fernández, S. (1998). Curvas ROC. *Cuadernos de Atención Primaria*, 5, 229-235.

Louis ED. (1997). The shaking palsy, the first forty-five years: a journey through the British literature. *Mov Disord*, 12, 1068-72.

Lucas JA, Ivnik RJ, Smith GE, Bohac DL, Tangalos EG, Kokmen E, Graff-Radford NR, Petersen RC (1998). Normative data for the Mattis Dementia Rating Scale. *J Clin Exp Neuropsychol*, 20, 536-47.

Lücking CB, Dürr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, Harhangi BS, Meco G, Denèfle P, Wood NW, Agid Y, Brice A; French Parkinson's Disease. Genetics Study Group; European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease. (2000). Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med*, 342, 1560-7.



Mahlon R. DeLong and Thomas Wickmann. (2007). Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol*, 64, 20-24.

Marder K, Levy G, Louis ED, Mejia-Santana H, Cote L, Andrews H, Harris J, Waters C, Ford B, Frucht S, Fahn S, Ottman R. (2003). Familial aggregation of early- and late-onset Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 54, 507-13.

Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. (1991). Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res*, 38le, 143-62.

Marín RS, Firinciogullari S, Biedrzycki RC. (1993). The sources of convergence between measures of apathy and depression. *J Affect Disord*, 28, 117-124.

Marín RS, Firinciogullari S, Biedrzycki RC. (1994). Group differences in the relationship between apathy and depression. *J Nerv Ment Dis*, 182, 235-239.

Marin RS. (1991). Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 3, 243-254.

Marín RS. (1996). Apathy: concept, syndrome, neural mechanisms, and treatment. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 1, 304-314.

Marras C and Lang A. (2008). Changing concepts in Parkinson disease. *Neurology*, 70, 1996-2003.

Martínez-Martín P, Tolosa E, Hernández B, Badia X and the ValidQUICK Study Group. (2008). Validation of the “Quick” Questionnaire- A Tool for Diagnosis of “Wearing-Off” in Patients with Parkinson’s Disease. *Mov Disord*, 23, 830-836.

Martínez-Martín P, Frades-Payo B, Rodríguez-Blázquez C, Forjaz MJ, de Pedro-Cuesta J, por el grupo ELEP. (2008a). Atributos psicométricos de la Scales for Outcomes in

Parkinson's Disease-Cognition (SCOPA-Cog), versión en castellano. *Rev Neurol*, 47, 337-43.

Mattis S (1988). *Dementia Rating Scale*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.

McNaught KSP and Olanow W. (2006). Proteasome inhibitor-induced model of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 60, 243-247.

Mochizuki-Kawai H. (2008). Neural basis of procedural memory. *Brain Nerve*, 60, 825-32.

Montgomery SA, Asberg M (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979, 134, 382-9.

Montgomery Jr. EB, Nuessen J, Gorman DS. (1991). Reaction time and movement velocity abnormalities in Parkinson's disease under different conditions. *Neurology*, 41, 1476-81.

Nakano K. (2000a). Neural circuits and topographic organization of the basal ganglia and related regions. *Brain Dev*, 22 (Suppl 1), S5-16.

Nakano K, Kayahara T, Tsutsumi T, Ushiro H. (2000b). Neural circuits and functional organization of the striatum. *J Neurol*, 247 (Suppl 5), V1-15.

Nambu A. (2005). A new approach to understand the pathophysiology of Parkinson's disease. *J Neurol*, 252 (Suppl 4), IV1-IV4.

Novick MR. (1966). The axioms and principal results of classical test theory. *J Math Psychol*, 3, 1-18.

Obuchowski, N.A. (2003). Receiver Operating Characteristic curves and their use in radiology. *Radiology*, 229, 3-8.

Okubadejo NU, Bower JH, Rocca WA, Maraganore DM. (2006). Parkinson's disease in Africa: A systematic review of epidemiologic and genetic studies. *Mov Disord*, 21, 2150-6.

Olanow CW, McNaught KS. (2006). Ubiquitin-proteasome system and Parkinson's disease. *Mov Disord*, 21, 1806-23.

Olanow CW. (2007). The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease--2007. *Mov Disord*, 22 (Suppl 17), S335-42.

Orimo S, Takahashi A, Uchihara T, Mori F, Kakita A, Wakabayashi K, Takahashi H.(2007). Degeneration of cardiac sympathetic nerve begins in the early disease process of Parkinson's disease. *Brain Pathol*, 17, 24-30.

Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B and Gironell A. Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale: A New Cognitive Scales Specific for Parkinson's Disease. *Mov Disord*, 23, 998-1005.

Pan X, Sawa K, Tsuda I, Tsukada M, Sakagami M. (2008). Reward prediction based on stimulus categorization in primate lateral prefrontal cortex. *Nat Neurosci*, 11, 703-12.

Pedersen KF, Larsen JP, Aarsland D. (2008). Validation of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) section I as a screening and diagnostic instrument for apathy in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 14, 183-6.

Pedersen KF, Larsen JP, Alves G, Aarsland D. (2008). Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: A community-based study. *Parkinsonism Relat Disord*, Sep 16. [Epub ahead of print]

Peters F, Perani D, Herholz K, Holthoff V, Beuthien-Baumann B, Sorbi S, Pupi A, Degueldre C, Lemaire C, Collette F, Salmon E. (2006). Orbitofrontal dysfunction related to both apathy and disinhibition in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 21, 373-9.

Pluck GC, Brown RG. (2002). Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73, 636-42.

Poewe W. (2008). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 15 (Suppl 1), 14-20.

Pogosyan A, Kuhn AA, Trottenberg T, Schneider GH, Kupsch A, Brown P. (2006). Elevations in local gamma activity are accompanied by changes in the firing rate and information coding capacity of neurons in the region of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 202, 271-9.

Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Postuma RB, Wolfson C, Rajput A, Stoessl AJ, Martin WR, Suchowersky O, Chouinard S, Panisset M, Jog MS, Grimes DA, Marras C, Lang AE. (2007). Is there seasonal variation in risk of Parkinson's disease? *Mov Disord*, 22, 1097-101.

Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. (2000). A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology*, 21, 435-40.

Przedborski S. (2005). Pathogenesis of nigral cell death in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 11 (Suppl 1), S3-7.

Rafael González Maldonado. (1997). El extraño caso del Dr. Parkinson. 3ª Edición. Grupo Editorial Universitario.

Raz A, Frechter-Mazar V, Feingold A, Abeles M, Vaadia E, Bergman H. (2001). Activity of pallidal and striatal tonically active neurons is correlated in MPTP-treated monkeys but not in normal monkeys. *J Neurosci*, 21, RC128.

Reise SP, Waller NG. (2008). Item Response Theory and Clinical Measurement. *Annu Rev Clin Psychol*, Oct 31. [Epub ahead of print]

Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. (2005). Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*, 128, 1314-22.

Richard IH. (2006). Apathy does not equal depression in Parkinson disease. *Neurology*, 67, 10-11.

Riess O, Krüger R, Hochstrasser H, Soehn AS, Nuber S, Franck T, Berg D. (2006). Genetic causes of Parkinson's disease: extending the pathway. *J Neural Transm Suppl*, 70, 181-9.

Robert A. (2001). *Diccionario Akal de Filosofía*. Madrid: Ediciones Akal, 134-135.

Robert PH, Berr C, Volteau M, Bertogliati-Fileau C, Benoit M, Guerin O, Sarazin M, Legrain S, Dubois B; PréAL Study Group. (2008). Importance of lack of interest in patients with mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry*, 16, 770-6.

Robert PH, Clairet S, Benoit M, Koutaich J, Bertogliati C, Tible O, Caci H, Borg M, Brocker P, Bedoucha P. (2002). The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*, 17, 1099-105.

Rolls ET, Thorpe SJ, Boytim M, Szabo I, Perrett DI. (1984). Responses of striatal neurons in the behaving monkey. 3. Effects of iontophoretically applied dopamine on normal responsiveness. *Neuroscience*, 12, 1201-12.

Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL. (1997). Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*, 276, 2045-7.

Samuel M, Ceballos-Baumann AO, Boecker H, Brooks DJ. (2001). Motor imagery in normal subjects and Parkinson's disease patients: an H215O PET study. *Neuroreport*, 12, 821-8.

Sarazin M, Michon A, Pillon B, Samson Y, Canuto A, Gold G, Bouras C, Dubois B, Giannakopoulos P. (2003). Metabolic correlates of behavioral and affective disturbances in frontal lobe pathologies. *J Neurol*, 250, 827-33.

Satoh J, Kuroda Y. (2001). A polymorphic variation of serine to tyrosine at codon 18 in the ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 gene is associated with a reduced risk of sporadic Parkinson's disease in a Japanese population. *J Neurol Sci*, 189, 113-7.

Schapira A. (2008). Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 7, 97-109.

Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, Jenner P, Clark JB, Marsden CD. (1989). Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Lancet*, 1, 1269.

Schmidt L, d'Arc BF, Lafargue G, Galanaud D, Czernecki V, Grabli D, Schüpbach M, Hartmann A, Lévy R, Dubois B, Pessiglione M. (2008). Disconnecting force from money: effects of basal ganglia damage on incentive motivation. *Brain*, 131, 1303-10.

Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. (2002). How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73, 529-34.

Schrag A, Dodel R, Spottke A, Bornschein B, Siebert U, Quinn NP. (2007). Rate of clinical progression in Parkinson's disease. A prospective study. *Mov Disord*, 22, 938-45.

Serge Przedborski. Etiopatogenia de la enfermedad de Parkinson. Joseph Jankovic y Eduardo Tolosa. *Enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento*. 5ªEd. (2007). Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, pp 77-92.

Shrag A. (2004). Psychiatric aspects of Parkinson's disease. An update. *J Neurol*, 251, 795-804.

Slawek J, Derejko M, Lass P (2003). Depression in patients with Parkinson's disease. *Neurol Neurochir Pol*, 37, 351-364.

Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Denève C, Destée A, Defebvre L. (2006). The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77, 579-84.

Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. (1997). Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*, 388, 839-40.

Stamey W, Jankovic J. (2008). Impulse control disorders and pathological gambling in patients with Parkinson disease. *Neurologist*, 14, 89-99.

Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, Leiguarda R, Robinson RG. (1993). Apathy following cerebrovascular lesions. *Stroke*, 24, 1625-30.

Starkstein SE, Ingram L, Garau ML, Mizrahi R. (2005). On the overlap between apathy and depression in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76, 1070-4.

Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. (2006). A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77, 8-11.

Starkstein SE, Leentjens AF. (2008). The nosological position of apathy in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79, 1088-92.

Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. (1992). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 4, 134-9.

Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, Kremer J. (2001). Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 158, 872-7.

Stevens SS. (1946). On the Theory of Scales of Measurement. *Science*, 7, 677-680.

Strauss ME, Sperry SD. (2002). An informant-based assessment of apathy in Alzheimer disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 15, 176-83.

Streiner, D.L., y Cairney, J. (2007). What's under the ROC? An introduction to Receiver Operating Characteristics curves. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 52, 121-128.

Streiner DL y Norman GR. (2003). Health measurement scales. 3ª Ed. New York: Oxford University Press.

Stuss DT, Levine B. (2002). Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Annu Rev Psicol*, 53, 401-33.

Stuss DT, Van Reekum R, Murphy KJ. (2000). Differentiation of states and causes of apathy. In: *The Neuropsychology of emotion* (Borod JC, ed.), Oxford: Oxford University Press, pp. 340-363.

Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, Lawlor BA, Gundersheimer J, Newhouse PA, Grafman JH. (1989). Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc*, 37, 725-9.



Tang JM, Moro E, Lozano AM, Lang AE, Hutchison WD, Mahant N, Dostrovsky JO. (2005). Firing rates of pallidal neurons are similar in Huntington's and Parkinson's disease patients. *Exp Brain Res*, 166, 230–6.

Tang TS, Chen X, Liu J, Bezprozvanny I. (2007). Dopaminergic signaling and striatal neurodegeneration in Huntington's disease. *J Neurosci*, 27, 7899-910.

Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R, Langston JW. (1999). Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA*, 281, 341-6.

Tekin S, Cummings JL. (2002). Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res*, 53, 647-54.

Tepper JM, Abercrombie ED, Bolam JP. (2007). Basal ganglia macrocircuits. *Prog Brain Res*, 160, 3-7.

Terman DR, Rubin JE, Yew AC, Wilson CJ. (2002). Activity patterns in a model for the subthalamopallidal network of the basal ganglia. *J Neurosci*, 22, 2963–76.

Tobler PN, Fiorillo CD, Schultz W. (2005). Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science*, 307,1642-5.

Tolosa E, Compta Y, Gaig C. (2007). The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 13 (Suppl 7), S2-7.

Tolosa E, Wenning G, Poewe W. (2006). The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 5, 75-86.

Toulouse A and Sullivan AM. (2008). Progress in Parkinson disease-Where do we stand? *Progress in Neurobiology*, 85, 376-392.

Tyler K, Tyler R. (1986). The secret life of James Parkinson. *Neurology*, 36, 222-4.

Utter AA, Basso MA. (2008). The basal ganglia: an overview of circuits and function. *Neurosci Biobehav Rev*, 32, 333-42.

Van de Warrenburg BP, Lammens M, Lücking CB, Denèfle P, Wesseling P, Booij J, Praamstra P, Quinn N, Brice A, Horstink MW. (2001). Clinical and pathologic abnormalities in a family with parkinsonism and parkin gene mutations. *Neurology*, 56, 555-7.

Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, Nelson LM. (2003). Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*, 157, 1015-22.

Vila M, Przedborski S. (2004). Genetic clues to the pathogenesis of Parkinson's disease. *Nat Med*, 10 Suppl, S58-62.

Wang Y, Clark LN, Louis ED, Mejia-Santana H, Harris J, Cote LJ, Waters C, Andrews H, Ford B, Frucht S, Fahn S, Ottman R, Rabinowitz D, Marder K. (2008). Risk of Parkinson disease in carriers of parkin mutations: estimation using the kin-cohort method. *Arch Neurol*, 65, 467-74.

Watanabe M. (2008). Motivational control of learning in the prefrontal cortex. *Brain Nerve*, 60, 815-24.

Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, Moberg PJ, Stern MB. (2006). Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 63, 969-73.

Whitton PS. (2007). Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease. *Br J Pharmacol*, 150, 963-76.

Wilson CJ. (2007). GABAergic inhibition in the neostriatum. *Prog Brain Res*, 160, 91-110.

Wilson CL, Puntis M, Lacey MG. (2004). Overwhelmingly asynchronous firing of rat subthalamic nucleus neurones in brain slices provides little evidence for intrinsic interconnectivity. *Neuroscience*, 123, 87–200.

Wirdefeldt K, Gatz M, Schalling M, Pedersen NL. (2004). No evidence for heritability of Parkinson disease in Swedish twins. *Neurology*, 63, 305-11.

Wolters EC, Francot C, Bergmans P, Winogrodzka A, Booij J, Berendse HW, Stoof JC. (2000). Preclinical (premotor) Parkinson's disease. *J Neurol*, 247 Suppl 2, II103-9.

Wood NW. (2004). DJ-1 mutations in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75, 144-5.

World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Geneva: WHO, 1993.

Yelnik J. (2004). Functional anatomy of the basal ganglia. *Mov Disord*, 17 (Suppl 3), S15-21.

Zamboni G, Huey ED, Krueger F, Nichelli PF, Grafman J. (2008). Apathy and disinhibition in frontotemporal dementia: Insights into their neural correlates. *Neurology*, 71, 736-42.

Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, Rocco M, Mattis PJ, Gordon MF, Feigin AS, Eidelberg D. (2007). Relationship between self-reported apathy and executive dysfunction in nondemented patients with Parkinson disease. *Cogn Behav Neurol*, 20, 184-92.

Zgaljardic DJ, Foldi NS, Borod JC. (2004). Cognitive and behavioral dysfunction in Parkinson's disease: neurochemical and clinicopathological contributions. *J Neural Transm*, 111, 1287-301.

Zhang L, Shimoji M, Thomas B, Moore DJ, Yu SW, Marupudi NI, Torp R, Torgner IA, Ottersen OP, Dawson TM, Dawson VL. (2005). Mitochondrial localization of the Parkinson's disease related protein DJ-1: implications for pathogenesis. *Hum Mol Genet*, 14, 2063-73.

Ziemssen T, Reichmann H. (2007). Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 13, 323-32.

Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M, Lincoln S, Kachergus J, Hulihan M, Uitti RJ, Calne DB, Stoessl AJ, Pfeiffer RF, Patenge N, Carbajal IC, Vieregge P, Asmus F, Müller-Myhsok B, Dickson DW, Meitinger T, Strom TM, Wszolek ZK, Gasser T. (2004). Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron*, 44, 601-7.

## **IX. ANEXOS**

**ANEXO 1: Escala LARS de apatía para la Enfermedad de Parkinson original en Francés**

### - Lille Apathy Rating Scale : consignes d'administration -

Cette échelle se présente sous forme d'un ensemble de 33 questions réparties en 9 rubriques correspondant aux différentes manifestations cliniques de l'apathie.

Les questions doivent être posées selon la formulation proposée. Pour des raisons de validité, il n'est pas souhaitable de modifier la forme des questions ni d'ajouter des commentaires.

Avant de commencer à interroger le patient, la consigne suivante doit lui être donnée :

*"Je vais vous poser un certain nombre de questions sur vos habitudes de vie, il est important que vous y répondiez en tenant compte de votre mode de vie actuel, en vous référant au dernier mois qui vient de s'écouler".*

Au cours de l'évaluation, chaque fois que le patient fait référence à des situations ou événements anciens, il est indispensable de lui rappeler qu'il doit répondre en fonction de la situation actuelle. On peut alors lui dire : *"Essayez de me répondre en tenant compte de votre mode de vie actuel, en vous référant au dernier mois qui vient de s'écouler"*

La cotation des réponses doit se faire en fonction du cadre précis proposé en dessous de chaque question.

Certaines questions peuvent être hors de propos pour le patient, dans ce cas, on optera pour la cote "0" en cochant la case NA (non applicable). Lorsque l'analyse du contenu de la réponse ne permet pas d'opter clairement pour la cotation "1" ou "-1", la cote "0" est applicable en cochant la case "réponse non classable".

A la fin de l'évaluation, on calcule le score total qui varie entre -36 et 36.

## - Lille Apathy Rating Scale -

### 1. Activités de la vie quotidienne

- Pendant la journée, qu'est-ce que vous faites? Racontez-moi une de vos journées.

#### Délai de réponse

pas de réponse	2
réponse après incitation	1
réponse spontanée mais après un temps d'attente	0
réponse immédiate, une activité sans hésiter	-1
réponse immédiate, plusieurs activités sans hésiter	-2

#### Nombre et variété des activités citées

aucune	2
une activité puis nécessité d'inciter pour obtenir la suite	1
une ou plusieurs activités citées	0
organisation détaillée d'une journée «type» et toutes les journées se déroulent selon le même schéma	-1
organisation détaillée de la journée mais la réponse montre qu'il existe une variété d'activités selon les jours de la semaine ou les moments de l'année (p. ex. ménage, cinéma ou TV, jardin, visite amis etc.)	-2

### 2. Centres d'intérêt

- Qu'est-ce qui vous intéresse? Qu'est-ce que vous aimez bien faire pour vous occuper?

#### Délai de réponse

pas de réponse	2
réponse après incitation	1
réponse spontanée mais après un temps d'attente	0
réponse immédiate, une activité sans hésiter	-1
réponse immédiate, plusieurs activités sans hésiter	-2

#### Nombre d'activités citées

Aucune ou une seule	1
plusieurs	0
regret de devoir faire des choix	-1

- Combien de fois par semaine faites-vous ...(premier centre d'intérêt cité ci-dessus)?

moins d'une fois/semaine	1
1 ou plusieurs fois/semaine	0
regret de ne pouvoir y consacrer plus de temps	-1



## 3. Prise d'initiatives

- En général, est-ce que vous faites les choses de vous-même ou est-ce qu'on doit un peu vous forcer?

Oui, il faut me pousser	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Non, je les fais par moi-même	-1

- Quand vous devez aller à un rendez-vous, à une réunion ou une cérémonie, est-ce qu'on doit vous dire d'aller vous préparer?

Oui, il faut me le dire	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Non, je le fais spontanément	-1

- Quand vous avez un rendez-vous à prendre (chez le médecin ou le dentiste), est-ce que vous y pensez de vous-même ou est-ce que vous attendez que quelqu'un s'en occupe?

Oui, j'attends que quelqu'un s'en occupe à ma place	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Non, je le fais par moi-même	-1

- Prenez-vous facilement part aux activités de la vie quotidienne ou faut-il vous le demander?

Oui, il faut me le demander	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Non, je le fais spontanément	-1

## 4. Intérêt pour la nouveauté

- Est-ce que vous aimez découvrir quelque chose de nouveau (une nouvelle émission de TV ou un nouveau livre) ?

Non, cela ne m'intéresse pas	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je suis intéressé	-1

- Est-ce que vous aimez essayer de nouveaux produits ou de nouveaux outils ou une recette de cuisine que vous ne connaissez pas?

Non, cela ne m'intéresse pas	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, j'aime découvrir ce que je ne connais pas	-1

- Est-ce que vous aimez aller dans un endroit où vous n'êtes jamais allé ?

Non, cela ne m'intéresse pas	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, j'aime découvrir un endroit que je ne connais pas	-1

- Quand vous sortez en voiture ou quand vous voyagez en train ou autobus, est-ce que vous prenez plaisir à regarder le paysage, les maisons ?

Non, cela ne m'intéresse pas	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je m'intéresse à ce qui a changé	-1

## 5. Efforts volontaires – Motivation

- Quand vous décidez de faire quelque chose, est-ce que vous faites facilement des efforts pour réussir ou est-ce que c'est difficile?

Non, c'est difficile pour moi de faire des efforts	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je fais des efforts	-1

- Quand vous ne réussissez pas à faire quelque chose, est-ce que vous essayez d'autres solutions?

Non, j'abandonne	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, j'essaie à nouveau	-1

- Quand vous avez décidé de faire quelque chose, est-ce que vous continuez jusqu'au bout ou est-ce qu'il vous arrive de laisser tomber, d'abandonner?

Non, il m'arrive d'abandonner (je suis vite découragé)	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je vais jusqu'au bout	-1

- Quand vous ne trouvez pas quelque chose (un papier ou un objet), est-ce que vous le recherchez?

si je ne le retrouve pas rapidement, je m'arrête de chercher très vite	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Je continue à chercher jusqu'à ce que je trouve	-1

## 6. Intensité des émotions

- Quand vous regardez un film, est-ce que vous êtes facilement ému, touché ?

Non, je n'ai pas d'émotion particulière	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je suis facilement touché	-1

- Quand on vous raconte une histoire drôle ou quand vous voyez des sketches comiques à la TV, est-ce que vous riez facilement ?

Non, je n'ai pas d'émotion particulière	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, cela m'amuse	-1

- Est-ce que l'annonce d'une bonne nouvelle vous fait plaisir ?

Non, je n'ai pas d'émotion particulière	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, cela me fait plaisir	-1

- Est-ce que l'annonce d'une mauvaise nouvelle vous rend triste ?

Non, je n'ai pas d'émotion particulière	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je suis triste, je me fais du souci	-1

## 7. Inquiétude

- Quand vous avez un ennui (p.ex. une panne), est-ce que cela vous préoccupe?

Non		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je me fais facilement du souci		-1

- Quand quelque chose ne va pas, quand vous avez un imprévu, est-ce que vous pensez à une solution?

Non, je laisse tomber		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je cherche des solutions		-1

- Quand votre conjoint ou vos enfants ont un petit souci (de santé p.ex.), est-ce que cela vous touche, est-ce que vous y pensez?

Non, cela ne me touche pas trop		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je suis inquiet		-1

- Est-ce que vous prenez régulièrement des nouvelles de votre entourage ?

Non, souvent j'attends qu'on m'en donne		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je demande souvent des nouvelles (je téléphone etc.)		-1

## 8. Vie sociale et comportement social

- Est-ce que vous avez des amis?

Non, pas beaucoup ou je ne les vois plus		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui et cela compte pour moi		-1

- Quand vous les rencontrez, est-ce que vous prenez plaisir à passer du temps avec eux ou est-ce que c'est plutôt une obligation?

Non, c'est plutôt une contrainte		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, j'y prends plaisir		-1

- Dans la conversation, est-ce que vous prenez facilement la parole ou est-ce plutôt les autres qui vous parlent en premier?

Non, je ne parle que si quelqu'un m'adresse la parole en premier		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je prends facilement la parole		-1

- Lors d'une discussion, est-ce que vous donnez facilement votre avis ou est-ce vous avez tendance à vous ranger derrière l'opinion des autres?

Non, je préfère me ranger derrière l'opinion des autres		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je donne facilement mon opinion		-1

## 9. Capacité d'auto-critique

- Quand vous avez terminé quelque chose, vous arrive-t-il de faire le bilan, de penser à ce qui va et à ce qui ne va pas?

Non, je n'y pense pas	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je fais le bilan	-1

- Après avoir pris une décision, est-ce qu'il vous arrive de penser que vous avez fait un mauvais choix?

Non, je suis satisfait des choix que je fais	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je regrette parfois certains choix	-1

- Quand vous avez été désagréable avec quelqu'un, est-ce qu'il vous arrive de le regretter?

Non, cela m'est égal	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je suis déçu de moi-même	-1

- Dans une discussion, si à un moment vous vous rendez compte que vous avez tort, est-ce que vous êtes prêt à l'admettre, au moins pour vous-même?

Non, je ne pense pas avoir tort	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je l'admets	-1

Sous échelles		Scores
Activités de la vie quotidienne (Everyday productivity)	EP	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Centres d'intérêt (Interests)	INT	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Prise d'initiative (Taking the initiative)	INI	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Intérêt pour la nouveauté (Novelty seeking)	NS	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Efforts volontaires (Motivation - Voluntary actions)	M	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Intensité des émotions (Emotional responses)	ER	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Inquiétude (Concern)	C	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Vie Sociale (Social life)	SL	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Capacité d'autocritique (Self-awareness)	SA	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Score total		/36

Scores factoriels calculés à partir des scores partiels provenant des formules indiquées ci-dessous.

Facteur et formule de calcul		Scores
Curiosité intellectuelle (Intell, curiosity) (INT+NS+M+SL)/4	IC	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Implication émotionnelle (Emotion) (ER+C)/2	E	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Activité et prise d'initiative (Action initiation) (EP+INI)/2	AI	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Capacité d'autocritique (Self-awareness) (SA)	SA	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4

	Classification
[-36 ; -22]	Non apathique
[-21 ; -17]	Tendance à l'apathie
[-16 ; -10]	Apathie modérée
[-9 ; +36]	Apathie sévère

## **ANEXO 2: Escalas de evaluación motora en la Enfermedad de Parkinson**

UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE
(UPDRS)
<b>I. ESTADO MENTAL. COMPORTAMIENTO Y ESTADO DE ANIMO</b>
<p><b>1. ALTERACION DEL INTELECTO:</b>            0 = Nula.            1 = Leve, Falta de memoria evidente, con recuerdo parcial de los acontecimientos, sin otras dificultades.            2 = Pérdida moderada de memoria, con desorientación y dificultad moderada para la resolución de problemas más complejos. Alteración funcional discreta, pero evidente en el hogar con necesidad de recordarle ocasionalmente las cosas.            3 = Pérdida grave de memoria con desorientación temporal y, con frecuencia, espacial. La capacidad para resolver problemas está muy alterada.            4 = Pérdida grave de memoria, conservando solamente la orientación personal. Incapacidad para elaborar juicios o resolver problemas. Requiere mucha ayuda para mantener el cuidado personal. No se puede quedar solo.</p> <p><b>2. TRASTORNOS DEL PENSAMIENTO (Por demencia o intoxicación por fármacos):</b>            0 = No hay.            1 = Ensueños vívidos.            2 = Alucinaciones «benignas», conservando la capacidad de discernir.            3 = Alucinaciones o delirios de ocasionales a frecuentes. Sin capacidad de discernir. Pueden interferir con las actividades diarias.            4 = Alucinaciones o delirios persistentes o psicosis florida. Incapaz de cuidar de sí mismo.</p> <p><b>3. DEPRESIÓN:</b>            0 = No hay.            1 = Períodos de tristeza o sentimientos de culpa mayores de lo normal, aunque nunca mantenidos durante días o semanas.            2 = Depresión mantenida (1 semana o más).            3 = Depresión mantenida con síntomas vegetativos (insomnio, anorexia, pérdida de peso, pérdida de interés).            4 = Depresión mantenida, con síntomas vegetativos y pensamientos o intento de suicidio.</p> <p><b>4. MOTIVACIÓN-INICIATIVA:</b>            0 = Normal.            1 = Menos pujante de lo habitual; más pasivo.            2 = Pérdida de iniciativa o desinterés en cuanto a actividades opcionales (no rutinarias).            3 = Pérdida de iniciativa o desinterés en las actividades de cada día (rutinarias).            4 = Aislado, apartado; pérdida total de la motivación.</p>
<b>II. ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA</b>
<p><b>5. LENGUAJE:</b>            0 = Normal            1 = Discretamente alterado. No hay dificultad para entender            2 = Moderadamente alterado. A veces hay que pedirle que repita algo.            3 = Muy alterado. Hay que pedirle con frecuencia que repita.            4 = Ininteligible la mayor parte del tiempo.</p> <p><b>6. SALIVACIÓN:</b>            0 = Normal.            1 = Exceso de saliva en la boca, discreto pero evidente; puede haber babeo durante la noche.            2 = Moderado exceso de saliva; puede haber mínimo babeo.            3 = Marcado exceso de saliva con cierto grado de babeo.            4 = Marcado babeo; requiere constantemente gasa o pañuelo.</p> <p><b>7. DEGLUCIÓN:</b>            0 = Normal.            1 = Rara vez se atraganta.            2 = Se atraganta ocasionalmente.            3 = Requiere dieta blanda.            4 = Requiere alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía.</p> <p><b>8. ESCRITURA:</b>            0 = Normal            1 = Discretamente lenta o pequeña.            2 = Moderadamente lenta o pequeña; todas las palabras son legibles.            3 = Muy alterada; no son legibles todas las palabras.            4 = La mayoría de las palabras son ilegibles.</p> <p><b>9. CORTAR ALIMENTOS Y MANEJAR CUBIERTOS:</b>            0 = Normal.</p>

- 1 = Algo lento y torpe, pero no necesita ayuda.
- 2 = Puede cortar la mayoría de los alimentos, aunque con torpeza y lentitud; necesita cierta ayuda.
- 3 = Le tienen que cortar los alimentos, pero aún puede alimentarse con lentitud.
- 4 = Necesita ser alimentado.

**10. VESTIDO:**

- 0 = Normal.
- 1 = Algo lento, pero no requiere ayuda.
- 2 = Requiere ayuda en ocasiones para abotonarse, introducir los brazos por las mangas.
- 3 = Requiere bastante ayuda, puede hacer algunas cosas solo.
- 4 = Incapacitado.

**11 HIGIENE:**

- 0 = Normal
- 1 = Algo lento, pero no necesita ayuda.
- 2 = Necesita ayuda para ducharse o bañarse, o es muy lento en las actividades higiénicas
- 3 = Requieren ayuda para lavarse, cepillarse los dientes, peinarse, ir al retrete.
- 4 = Sonda de Foley u otras ayudas mecánicas.

**12 DAR VUELTAS EN CAMA Y AJUSTAR LA ROPA DE CAMA.**

- 0 = Normal.
- 1 = Algo lento y torpe, pero no precisa ayuda.
- 2 = Puede volverse solo o ajustar las sábanas, pero con gran dificultad.
- 3 = Puede iniciar la acción, pero no puede volverse o ajustar las sábanas solo.
- 4 = Incapacitado.

**13. CAÍDAS (Sin relación con el fenómeno de "congelación"):**

- 0 = Ninguna.
- 1 = Rara vez.
- 2 = Se cae ocasionalmente (menos de una vez al día).
- 3 = Se cae un promedio de una vez al día.
- 4 = Se cae más de una vez al día.

**14. "CONGELACIÓN" AL CAMINAR:**

- 0 = No hay.
- 1 = Rara vez aparece «congelación» al caminar; puede haber titubeo al inicio.
- 2 = «Congelación» ocasional al caminar.
- 3 = «Congelación» frecuente. A veces se cae por causa de este fenómeno.
- 4 = Caídas frecuentes por «congelación».

**15. CAMINAR:**

- 0 = Normal.
- 1 = Leve dificultad. Puede no balancear los brazos o puede tender a arrastrar las piernas.
- 2 = Dificultad moderada, pero requiere poca o ninguna ayuda.
- 3 = Trastorno grave de la marcha que requiere ayuda.
- 4 = No puede caminar, incluso con ayuda.

**16. TEMBLOR:**

- 0 = Ausente.
- 1 = Discreto; infrecuentemente presente. No resulta molesto para el paciente.
- 2 = Moderado; molesto para el paciente.
- 3 = Intenso; interfiere con muchas actividades.
- 4 = Marcado; interfiere la mayoría de las actividades.

**17. SÍNTOMAS SENSORIALES RELACIONADOS CON EL PARKINSONISMO**

- 0 = Normal
- 1 = Ocasionalmente tiene entumecimiento, hormigueo o dolorimiento discreto.
- 2 = Con frecuencia tiene entumecimiento, hormigueo o dolorimiento discreto; no resulta penoso.
- 3 = Frecuentes sensaciones dolorosas
- 4 = Dolor extremo.

**III. EXPLORACIÓN DE ASPECTOS MOTORES**

**18. LENGUAJE:**

- 0 = Normal.
- 1 = Pérdida discreta de expresión, dicción y/o volumen.
- 2 = Monótono; farfullado, pero comprensible; moderadamente alterado.
- 3 = Muy alterado, difícil de comprender.
- 4 = Ininteligible.

**19. EXPRESIÓN FACIAL:**

0 = Normal.

1 = Mínima hipomimia; podría ser una cara inexpressiva («cara de póker») normal.

2 = Disminución discreta, pero claramente anormal, de la expresión facial.

3 = Hipomimia moderada; labios separados la mayor parte del tiempo.

4 = Cara «de máscara» o expresión fija con pérdida acusada o completa de la expresión facial; labios separados más de 6 mm.

**20. TEMBLOR DE REPOSO EN MMSS:**

0 = Ausente.

1 = Discreto e infrecuentemente presente.

2 = Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente.

3 = De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo.

4 = De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo.

**21. TEMBLOR DE REPOSO EN MMII:**

0 = Ausente.

1 = Discreto e infrecuentemente presente.

2 = Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente.

3 = De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo.

4 = De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo.

**22. TEMBLOR DE ACCIÓN O POSTURAL DE LAS MANOS:**

0 = Ausente.

1 = Leve; presente con la acción.

2 = De amplitud moderada; presente con acción.

3 = De amplitud moderada al mantener la postura en el aire; así como con la acción.

4 = De gran amplitud; interfiere la alimentación.

**23. RIGIDEZ AXIAL: (Valorada según el movimiento pasivo de las grandes articulaciones, con el paciente relajado y sentado).**

0 = Ausente.

1 = Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo.

2 = Discreta a moderada.

3 = Intensa pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.

4 = Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.

**24. RIGIDEZ EN MMSS: (Valorada según el movimiento pasivo de las grandes articulaciones, con el paciente relajado y sentado. No considerar la rigidez «en rueda dentada»):**

0 = Ausente.

1 = Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo.

2 = Discreta a moderada.

3 = Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.

4 = Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.

**25. RIGIDEZ EN MMII. (Valorada según el movimiento pasivo de las grandes articulaciones, con el paciente relajado y sentado. No considerar la rigidez «en rueda dentada»):**

0 = Ausente.

1 = Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo.

2 = Discreta a moderada.

3 = Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.

4 = Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.

**26. GOLPETEO DE LOS DEDOS. (El paciente golpea el pulgar con el índice en rápida sucesión y con la mayor amplitud posible; realizar con cada mano por separado).**

0 = Normal (15/5 segundos).

1 = Enlentecimiento discreto y/o reducción de la amplitud (11-14/5 segundos).

2 = Moderadamente alterado. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento (7-10/5 segundos).

3 = Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento (3-6/5 segundos).

4 = Apenas puede realizar la acción (0-2/5 segundos).

**27. MOVIMIENTOS ALTERNANTES CON LAS MANOS. (El paciente abre y cierra las manos rápida sucesión con la mayor amplitud posible).**

0 = Normal.

1 = Discreto enlentecimiento y/o reducción de la amplitud.

2 = Alteración moderada. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento.

3 = Muy alterados. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos.

4 = Apenas puede realizarlos.

**28. MOVIMIENTOS RÁPIDOS ALTERNANTES DE MMSS. (movimientos de pronación-supinación de las manos, en sentido vertical, con la mayor amplitud posible y simultáneamente con ambas manos):** 0 = Normal

1 = Discreto enlentecimiento y/o reducción en amplitud.



- 2 = Moderadamente alterados. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber ocasionales detenciones en el movimiento.  
 3 = Muy alterados. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos.  
 4 = Apenas puede realizarlos.

**29. AGILIDAD CON LOS MMII. (El paciente golpea con el talón en rápida sucesión levantando el pie entero del suelo; la amplitud del movimiento debe ser alrededor de 7,5 cm.):**

- 0 = Normal.  
 1 = Discreto enlentecimiento y/o reducción en amplitud.  
 2 = Moderadamente alterada. Fatigosa de manera evidente y precoz. Puede haber ocasionales detenciones en el movimiento.  
 3 = Muy alterada. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento.  
 4 = Apenas puede realizar la acción.

**30. LEVANTARSE DE LA SILLA. (El paciente intenta levantarse de una silla de madera o metal de respaldo recto, con los brazos cruzados ante el pecho):**

- 0 = Normal.  
 1 = Lento, o puede necesitar más de un intento.  
 2 = Tiene que impulsarse con los brazos en la silla.  
 3 = Tiende a caer hacia atrás y puede tener que intentarlo más de una vez, pero puede conseguirlo sin ayuda.  
 4 = Incapaz de levantarse sin ayuda.

**31. POSTURA:**

- 0 = Erecta normal.  
 1 = Postura no muy erecta, discretamente encorvada; podría ser normal en una persona mayor.  
 2 = Postura moderadamente encorvada, claramente anormal. Puede inclinarse discretamente a un lado.  
 3 = Postura muy encorvada, con cifosis. Puede inclinarse moderadamente a un lado.  
 4 = Flexión marcada con alteración postural extrema.

**32. MARCHA:**

- 0 = Normal.  
 1 = Camina lentamente; pueden arrastrar los pies, con paso cortos, pero sin festinación ni propulsión.  
 2 = Camina con dificultad, pero no requiere ayuda o muy escasa. Puede haber festinación, pasos cortos o propulsiónados.  
 3 = Trastornos graves de la marcha que requieren ayuda.  
 4 = No puede caminar, incluso con ayuda.

**33. ESTABILIDAD POSTURAL. (respuesta al desplazamiento súbito posterior producido por un tirón de los hombros mientras el paciente permanece en bipedestación con los ojos abiertos y los pies discretamente separados; el paciente está avisado):**

- 0 = Normal.  
 1 = Retropulsión, pero se recupera sin ayuda.  
 2 = Ausencia de respuesta postural; se caería si no le sujetara el examinador.  
 3 = Muy inestable; tiende a perder el equilibrio espontáneamente.  
 4 = Incapaz de permanecer en pie sin ayuda.

**34. BRADIQUINESIA E HIPOQUINESIA. (Combina lentitud, titubeo, disminución del braceo, pequeña amplitud y pobreza de movimiento, en general):**

- 0 = No hay.  
 1 = Mínima lentitud que da al movimiento un carácter deliberado; podría ser normal en algunas personas. Amplitud posiblemente reducida.  
 2 = Lentitud y pobreza de movimientos, en grado leve, que es claramente anormal. Como alternativa, cierto grado de reducción en la amplitud.  
 3 = Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos moderada.  
 4 = Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos marcada.

**IV. COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO**

**A) DISCINESIAS:**

**35. DURACIÓN. ¿Qué proporción del día vigil están presentes las discinesias?**

- 0 = Ninguna.  
 1 = 1-25% del día.  
 2 = 26-50% del día.  
 3 = 51-75% del día.  
 4 = 76-100% del día.

**36. INCAPACIDAD. ¿Hasta qué punto son incapacitaciones las discinesias? (Información por historia; puede ser modificado por exploración en la consulta)**

- 0 = No incapacitan en absoluto.  
 1 = Discretamente incapacitantes.  
 2 = Moderadamente incapacitantes.  
 3 = Importantemente incapacitantes.

4 = Completamente incapacitantes.

**37. DISCINESIAS DOLOROSAS. ¿Son dolorosas las discinesias?**

0 = No son dolorosas.

1 = Discretamente.

2 = Moderadamente.

3 = Importantemente.

4 = Marcadamente.

**38. PRESENCIA DE DISTONIA MATUTINA:**

0 = No.

1 = Sí.

**B). FLUCTUACIONES CLÍNICAS:**

**39. ¿Hay PERÍODOS OFF PREDECIBLES en relación temporal con las dosis de medicación?**

0 = No.

1 = Sí.

**40. Hay PERÍODOS OFF IMPREDECIBLES en relación temporal con las dosis de medicación?**

0 = No.

1 = Sí.

**41. ¿Hay PERÍODOS OFF DE INSTAURACIÓN SÚBITA? (P. ej.: en unos segundos):**

0 = No.

1 = Sí.

**42. ¿Qué PROPORCIÓN DEL DÍA vigil está el paciente en OFF, de promedio?**

0 = Ninguna.

1 = 1-25% del día.

2 = 26-50% del día.

3 = 51-75% del día.

4 = 76-100% del día.

**C). OTRAS COMPLICACIONES:**

**43. ¿TIENE EL PACIENTE ANOREXIA, NAUSEAS O VOMITOS?**

0 = No.

1 = Sí.

**44. ¿TIENE EL PACIENTE TRASTORNOS DEL SUEÑO. P.ej., INSOMNIO O HIPERSOMNIA?.**

0 = No.

1 = Sí.

**45. ¿TIENE EL PACIENTE OSTOSTATISMO SINTOMATICO?**

0 = No.

1 = Sí.

***ESTADIOS DE HOENH Y YAHR***

- |                   |   |
|-------------------|---|
| <b>Estadio 0.</b> | No hay signos de enfermedad.  |
| <b>Estadio I.</b> | Síntomas unilaterales sin repercusión funcional.                              |
| <b>Estadio 2.</b> | Síntomas bilaterales, sin alteración del equilibrio.                          |
| <b>Estadio 3.</b> | Síntomas bilaterales con alteración del equilibrio, con autonomía conservada. |
| <b>Estadio 4.</b> | Incapacidad grave, puede caminar o permanecer de pie sin ayuda.               |
| <b>Estadio 5.</b> | Confinado en la cama o en silla de ruedas si no tiene ayuda.                  |

### **ANEXO 3: Hojas de recogidas de datos de casos y controles**

# HOJA DE RECOGIDA DE DATOS ESTUDIO VALIDACIÓN ESCALA LARS DE APATÍA EN LA EP

## DATOS DEMOGRÁFICOS

NHC

NOMBRE Y APELLIDOS

SEXO M ☐ V ☐

EDAD

NIVEL EDUCATIVO: Sin estudios ☐ Estudios medios ☐  
Estudios básicos ☐ Estudios superiores ☐

## DATOS DE LA EP

TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON:

ENFERMEDAD DE PARKINSON: ESTABLE ☐  
FLUCTUANTE ☐  
DEMENCIA CLÍNICA ☐

TRATAMIENTO LEVODOPA NO ☐ SI ☐ DOSIS  
DOSIS DE AGONISTAS NO ☐ SI ☐ DOSIS

## SITUACIÓN MOTORA

Estadio de Hoehn y Yahr:

UPDRS: I:  
II:  
III:  
IV: Total:

## APATÍA

SÍ ☐  
NO ☐

**HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DE LOS CONTROLES**  
*ESTUDIO VALIDACIÓN ESCALA LARS DE APATÍA EN LA EP*

**DATOS DEMOGRÁFICOS**

**NHC**

**NOMBRE Y APELLIDOS**

**SEXO**      **M**    ☐                      **V**    ☐

**EDAD**

**NIVEL EDUCATIVO:**    Sin estudios                      ☐    Estudios medios                      ☐  
   Estudios básicos                      ☐                      Estudios superiores                      ☐

**ESCALAS SCREENING**

**MEC:**

**MADRS:**

## **ANEXO 4: Escala de apatía de Lille para la Enfermedad de Parkinson (LARS)**

## ESCALA LILLE DE APATÍA

### ❖ Instrucciones para la administración de la Escala de Puntuación de Apatía de Lille.

La Escala de Puntuación de Apatía de Lille incluye 33 preguntas que pertenecen a nueve áreas, cada una de las cuales corresponde a una manifestación clínica de la apatía.

Debido a la estructura de la entrevista, las preguntas deberían plantearse exactamente como están indicadas. Para obtener una validez óptima, no resulta aconsejable cambiar el vocabulario ni añadir comentarios adicionales a las preguntas.

Antes de comenzar la entrevista, debe indicarse lo siguiente al paciente:

*“Voy a plantearle algunas preguntas sobre su vida diaria. Es importante que las responda en relación con su vida de las cuatro últimas semanas.”*

Si el paciente recuerda hechos generales o anteriores al último mes, es necesario recordarle que solamente debe referirse a su situación actual: *“Por favor, intente responder en relación con su vida actual, refiriéndose a las cuatro últimas semanas.”*

Se propone un método de puntuación preciso para cada respuesta y debería seguirse este método lo más fielmente posible. Cuando una pregunta no se pueda aplicar al paciente, la puntuación será de “0”, como no aplicable (NA). Cuando la respuesta no esté clara en absoluto y no pueda clasificarse, la puntuación también será de “0”, como una respuesta inclasificable.

La gama de puntuación total de la escala varía desde -36 hasta +36.



## - Escala de Apatía de Lille -

### 1. Productividad diaria

- ¿Qué hace durante el día? Hábleme sobre su vida diaria.

Tiempo que tarda en responder<sup>7</sup>

Sin respuesta	2
Respuesta después de insistirle	1
Respuesta espontánea, pero tras un cierto tiempo	0
Respuesta inmediata, una actividad mencionada sin dudar	-1
Respuesta inmediata, varias actividades mencionadas sin dudar	-2

Número y variedad de las actividades mencionadas

Ninguna	2
Una actividad, pero fue necesario insistir para que mencionara otra	1
Varias actividades mencionadas	0
Horario detallado de un día típico, pero hace lo mismo todos los días	-1
Horario detallado de un día típico, pero la respuesta muestra que sus actividades cambian según el día de la semana o según la estación (por ejemplo, trabajos domésticos, ir al cine, ver la televisión, jardinería, visitar a los amigos, etc.)	-2

### 2. Aficiones

- ¿Qué le interesa? ¿Qué le gusta hacer para mantenerse ocupado?

<sup>7</sup> El retraso tiene que reflejar un déficit o una ausencia de reactividad del sujeto. Los retrasos debidos a dificultades al hablar o al buscar las palabras adecuadas no deberían considerarse al puntuar estos elementos.

Tiempo que tarda en responder<sup>8</sup>

Sin respuesta	2
Respuesta después de insistirle	1
Respuesta espontánea, pero tras un cierto tiempo	0
Respuesta inmediata, una actividad mencionada sin dudar	-1
Respuesta inmediata, varias actividades mencionadas sin dudar	-2

Número de actividades mencionadas

Ninguna o solamente una	1
Varias	0
Siente tener que escoger entre tantas posibilidades	-1

- ¿Cuántas veces a la semana... *(se dedica a la primera afición o al primer pasatiempo mencionados anteriormente)*?

Menos de una vez a la semana	1
Una o varias veces a la semana	0
Siente no poder dedicar más tiempo a la actividad	-1

3. Tomar la iniciativa

- En general, ¿decide usted mismo hacer las cosas o tiene que animarle alguien un poco?

Me tienen que animar	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Me decido yo mismo a hacer las cosas	-1

- Cuando tiene que acudir a una cita, a una reunión o a una celebración formal, ¿alguien tiene que decirle que se arregle y se prepare?

Necesito que me lo digan	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Me arreglo y me preparo sin que me lo digan	-1

- Cuando tiene que concertar una cita (por ejemplo, con el médico o con el dentista), ¿lo hace usted mismo o espera a que alguien lo haga por usted?

Espero a que alguien lo haga por mí	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Lo hago yo mismo	-1

<sup>8</sup> El retraso tiene que reflejar un déficit o una ausencia de reactividad del sujeto. Los retrasos debidos a dificultades al hablar o al buscar las palabras adecuadas no deberían considerarse al puntuar estos elementos.

- ¿Participa espontáneamente en actividades de la vida diaria o alguien tiene que pedirselo?

Alguien tiene que pedírmelo	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Participo espontáneamente	-1

#### 4. Búsqueda de novedades

- ¿Le gusta descubrir cosas nuevas (un nuevo programa de televisión o un nuevo libro)?

No, eso no me interesa	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, me interesa	-1

- ¿Le gusta probar nuevos productos, herramientas o recetas que no conoce?

No, eso no me interesa	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, me gusta probar cosas que no conozco	-1

- ¿Le gusta visitar lugares en los que no ha estado nunca antes?

No, eso no me interesa	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, me gusta visitar lugares en los que nunca he estado	-1

- Cuando va en coche o cuando viaja en tren o en autobús, ¿le gusta mirar el paisaje, las casas?

No, eso no me interesa	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, me gusta ver si algo ha cambiado	-1

#### 5. Motivación – acciones voluntarias

- Cuando decide hacer alguna cosa, ¿le resulta fácil o difícil esforzarse?

Me resulta difícil esforzarme	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Me esfuerzo con facilidad	-1

- Cuando no consigue hacer alguna cosa, ¿intenta encontrar otras soluciones?

No, me rindo	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, lo intento de nuevo	-1

- Cuando decide hacer alguna cosa, ¿continúa hasta el final o suele rendirse?

Suelo rendirme (me desanimo fácilmente)	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Continúo hasta el final	-1

- Cuando no puede encontrar algo (por ejemplo un documento o un objeto), ¿se esfuerza mucho en encontrarlo?

No, si no lo encuentro rápidamente, dejo de buscar	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, sigo buscando hasta que lo encuentro	-1

## 6. Respuesta emocional

- Cuando ve una película, ¿se emociona o se conmueve fácilmente?

No, no siento ninguna emoción especial	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, me emociono fácilmente	-1

- Cuando alguien le cuenta un chiste o cuando ve un programa cómico en la televisión, ¿se ríe fácilmente?

No, no siento ninguna emoción especial	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, me hace reír	-1

- Cuando oye buenas noticias, ¿se siente feliz?

No, no siento ninguna emoción especial	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, me siento feliz	-1

- Cuando oye malas noticias, ¿se siente triste?

No, no siento ninguna emoción especial	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, me siento triste, me preocupa	-1

## 7. Preocupación

- Cuando tiene un problema (por ejemplo, cuando su televisor se estropea), ¿se preocupa?

No	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, me preocupo fácilmente	-1

- Cuando algo no funciona o cuando sucede algo inesperado, ¿busca una solución?

No, me rindo	1
--------------	---

N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, busco una solución	-1

- Cuando su pareja o sus hijos tienen un problema poco importante (por ejemplo, cuando tienen alguna enfermedad leve), ¿se preocupa por ellos?

No, no me preocupa mucho	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, me preocupo	-1

- ¿Le gusta preguntar habitualmente cómo están su familia y sus amigos?

No, suelo esperar a que alguien me diga cómo están	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, les suelo preguntar cómo están (les llamo por teléfono, etc.)	-1

## 8. Vida social

- ¿Tiene amigos?

No, no muchos o ya no los veo	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, y tener amigos es muy importante para mí	-1

- Cuando se encuentra con sus amigos, ¿le gusta pasar tiempo con ellos o le resulta pesado?

Me resulta pesado	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Me gusta	-1

- Al hablar con los demás, ¿suele iniciar usted la conversación o espera a que la otra persona hable primero?

Sólo hablo si alguien me habla primero	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Empiezo a hablar yo	-1

- Durante una discusión, ¿da usted su opinión o acepta la opinión de los demás?

Suelo aceptar la opinión de los demás	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Suelo dar mi opinión	-1

9. Autoconciencia

- Cuando ha terminado de hacer algo, ¿revisa usted la situación y piensa qué cosas han salido bien o han podido salir mal?

No, no pienso en el resultado	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, reviso la situación	-1

- Después de tomar una decisión, ¿piensa a veces en si se ha equivocado?

No, me contento con lo que he decidido	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, a veces me arrepiento de la decisión que he tomado	-1

- Cuando no se ha portado bien con alguien, ¿se siente a veces culpable?

No, no me importa	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, me avergüenzo	-1

- Si, durante una discusión, se da cuenta de que está equivocado, ¿es capaz de admitirlo, al menos para usted mismo?

No, no admito que estoy equivocado	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, lo admito	-1

Puntuación total	/36
------------------	-----

Sub-escalas		Puntuaciones
Productividad diaria	PD	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Aficiones	AF	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Tomar la iniciativa	INI	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Búsqueda de novedades	BN	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Motivación – Acciones voluntarias	M	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Respuesta emocional	RE	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Preocupación	P	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Vida social	VS	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Autoconciencia	AC	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4

Las sub-puntuaciones factoriales se calculan a partir de las puntuaciones de las sub-escalas, utilizando las fórmulas que se indican a continuación.

Sub-puntuaciones factoriales		Puntuaciones
Curiosidad intelectual $(AF+BN+M+VS)/4$	CI	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Emoción $(RE+P)/2$	E	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Iniciativa de acciones $(RE+INI)/2$	IA	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Autoconsciencia $(AC)$	CA	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4

**ANEXO 5: Batería neuropsicológica utilizada en la valoración  
de casos y controles (MEC, MADRS, NPI y MATTIS)**



## MINI EXAMEN COGNOSCITIVO (MEC)

### ORIENTACIÓN

- Dígame el día.....fecha .....Mes.....Estación.....Año.....\_\_\_5
- Dígame el hospital (o lugar).....\_\_\_5
- planta.....ciudad.....Provincia.....Nación.....

### FIJACIÓN

- Repita estas tres palabras; peseta, caballo, manzana (hasta que se las aprenda)\_\_\_3

### CONCENTRACIÓN Y CÁLCULO

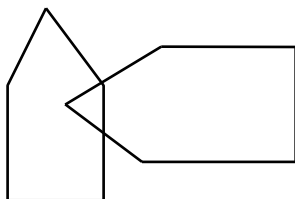
- Si tiene 30 ptas. y me dando de tres en tres ¿cuantas le van quedando?\_\_\_5
- Repita estos tres números : 5,9,2 (hasta que los aprenda) .Ahora hacia atrás\_\_\_3

### MEMORIA

- ¿Recuerda las tres palabras de antes?\_\_\_3

### LENGUAJE Y CONSTRUCCIÓN

- Mostrar un bolígrafo ¿Qué es esto?  
Mostrar un reloj ¿Qué es esto?,\_\_\_2
- Repita esta frase: En un trigal había cinco perros\_\_\_1
- Una manzana y una pera, son frutas ¿verdad?  
¿qué son el rojo y el verde ?  
¿Que son un perro y un gato?\_\_\_2
- Coja este papel con la mano derecha dóblelo y póngalo encima de la mesa\_\_\_3
- Lea esto y haga lo que dice: CIERRE LOS OJOS\_\_\_1
- Escriba una frase\_\_\_1
- Copie este dibujo\_\_\_1



Puntuación máxima 35

TOTAL \_\_\_\_\_

Versión validada en español de la escala Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

<p>La evaluación debería basarse en una entrevista clínica que va desde preguntas de carácter general sobre los síntomas hasta preguntas más detalladas que permiten una evaluación precisa de la gravedad. El evaluador debe decidir si la valoración corresponde a las respuestas definidas en los niveles de la escala (0, 2, 4, 6) o a las situadas entre ellas (1, 3, 5). Es importante recordar que sólo en contadas ocasiones se encuentra a algún/a paciente deprimido/a que no puede ser valorado/a dentro de los apartados de la escala. Si no se puede obtener respuestas precisas del paciente, debe usarse cualquier dato relevante, así como la información procedente de otras fuentes como base para la valoración, de acuerdo con la práctica clínica habitual. Por favor, marque la casilla adecuada para cada apartado.</p>	
<p>1. Tristeza observada</p> <p>Representa el abatimiento, la melancolía y la desesperación (algo más que una simple tristeza normal y pasajera) que se refleja en la manera de hablar, la expresión facial y la postura. Evalúe el grado de incapacidad para animarse</p> <p><input type="checkbox"/> 0. Sin tristeza</p> <p><input type="checkbox"/> 1.</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Parece decaído/a pero se anima sin dificultad</p> <p><input type="checkbox"/> 3.</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Parece triste y desgraciado/a la mayor parte del tiempo</p> <p><input type="checkbox"/> 5.</p> <p><input type="checkbox"/> 6. Parece siempre desgraciado/a. Extremadamente abatido/a</p> <p>2. Tristeza declarada por el paciente</p> <p>Representa un estado de ánimo depresivo que se siente, sin tener en cuenta si se refleja en la apariencia o no. Incluye tristeza, abatimiento o el sentimiento de que no hay esperanza y nada ni nadie puede ayudarle. Evalúe de acuerdo con la intensidad, la duración y la medida en que el estado de ánimo se ve influido por los acontecimientos</p> <p><input type="checkbox"/> 0. Tristeza esporádica según las circunstancias</p> <p><input type="checkbox"/> 1.</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Triste o decaído/a, pero se anima sin dificultad</p> <p><input type="checkbox"/> 3.</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Sentimientos generalizados de tristeza o melancolía. El estado de ánimo todavía se ve influido por circunstancias externas</p> <p><input type="checkbox"/> 5.</p> <p><input type="checkbox"/> 6. Abatimiento, desdicha o tristeza continuada o invariable</p> <p>3. Tensión interna</p> <p>Representa sentimientos de malestar mal definido, irritabilidad, confusión interna y tensión mental hasta llegar al pánico, terror o angustia. Evalúe de acuerdo con la intensidad, frecuencia, duración y la medida en que se busca consuelo</p> <p><input type="checkbox"/> 0. Apacible. Sólo tensión interna pasajera</p> <p><input type="checkbox"/> 1.</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Sentimientos ocasionales de nerviosismo y malestar indefinido</p> <p><input type="checkbox"/> 3.</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Sentimientos continuados de tensión interna o pánico intermitente que el sujeto sólo puede dominar con alguna dificultad</p> <p><input type="checkbox"/> 5.</p> <p><input type="checkbox"/> 6. Terror o angustia tenaz. Pánico irresistible</p> <p>4. Sueño reducido</p> <p>Representa la reducción de la duración o profundidad del sueño comparada con las pautas normales del sujeto cuando se encuentra bien</p> <p><input type="checkbox"/> 0. Duerme como siempre</p> <p><input type="checkbox"/> 1.</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Ligera dificultad para dormirse o sueño ligeramente reducido, sueño ligero o perturbado</p> <p><input type="checkbox"/> 3.</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Sueño reducido o interrumpido durante al menos 2 h</p> <p><input type="checkbox"/> 5.</p> <p><input type="checkbox"/> 6. Menos de 2 o 3 h de sueño</p> <p>5. Apetito reducido</p> <p>Representa la sensación de pérdida de apetito comparada con el que tiene cuando se encuentra bien. Evalúe según la pérdida del deseo por la comida o la necesidad de forzarse a sí mismo/a para comer</p> <p><input type="checkbox"/> 0. Apetito normal o aumentado</p> <p><input type="checkbox"/> 1.</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Apetito ligeramente reducido</p> <p><input type="checkbox"/> 3.</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Sin apetito. La comida es insípida</p> <p><input type="checkbox"/> 5.</p> <p><input type="checkbox"/> 6. Necesita persuasión para comer algo</p>	<p>6. Dificultades para concentrarse</p> <p>Representa las dificultades para centrar los pensamientos en algo hasta llegar a la falta de concentración incapacitante. Evalúe según la intensidad, frecuencia y grado de incapacidad resultante</p> <p><input type="checkbox"/> 0. Ninguna dificultad para concentrarse</p> <p><input type="checkbox"/> 1.</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Dificultades ocasionales para centrar los pensamientos</p> <p><input type="checkbox"/> 3.</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Dificultades para concentrarse y seguir una idea que reduce la capacidad de leer o mantener una conversación</p> <p><input type="checkbox"/> 5.</p> <p><input type="checkbox"/> 6. Incapaz de leer o mantener una conversación si no es con gran dificultad</p> <p>7. Lásitud</p> <p>Representa la dificultad para empezar algo o la lentitud para iniciar y realizar las actividades diarias</p> <p><input type="checkbox"/> 0. Casi sin dificultad para empezar algo. Sin apatía</p> <p><input type="checkbox"/> 1.</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Dificultades para empezar actividades</p> <p><input type="checkbox"/> 3.</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Dificultades para empezar actividades rutinarias sencillas que se llevan a cabo con esfuerzo</p> <p><input type="checkbox"/> 5.</p> <p><input type="checkbox"/> 6. Lásitud total. Incapaz de hacer nada sin ayuda</p> <p>8. Incapacidad para sentir</p> <p>Representa la experiencia subjetiva de un menor interés por el entorno o por actividades que habitualmente dan placer. La capacidad para reaccionar con la emoción adecuada a las circunstancias o personas se ve reducida</p> <p><input type="checkbox"/> 0. Interés normal por el entorno y por otras personas</p> <p><input type="checkbox"/> 1.</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Menor capacidad para disfrutar de las cosas que normalmente le interesan</p> <p><input type="checkbox"/> 3.</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Pérdida de interés por el entorno. Pérdida de sentimientos respecto a los amigos y conocidos</p> <p><input type="checkbox"/> 5.</p> <p><input type="checkbox"/> 6. La experiencia de estar emocionalmente paralizado, incapacidad para sentir enfado, pena o placer y una total o incluso dolorosa falta de sentimientos hacia los parientes próximos y amigos</p> <p>9. Pensamientos pesimistas</p> <p>Representa los pensamientos de culpabilidad, inferioridad, autorreproche, pecado, remordimiento y ruina</p> <p><input type="checkbox"/> 0. Sin pensamientos pesimistas</p> <p><input type="checkbox"/> 1.</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Ideas variables de fracaso, autorreproche o autodesprecio</p> <p><input type="checkbox"/> 3.</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Autoacusaciones persistentes o ideas definidas, pero aún racionales, de culpabilidad o pecado. Cada vez más pesimista respecto al futuro</p> <p><input type="checkbox"/> 5.</p> <p><input type="checkbox"/> 6. Alucinaciones de ruina, remordimiento o pecado irredimible. Autoacusaciones que son absurdas e inquebrantables</p> <p>10. Pensamientos suicidas</p> <p>Representa el sentimiento de que no vale la pena vivir, que desearía que le llegara una muerte natural, pensamientos suicidas y preparativos para el suicidio. Los intentos de suicidio en sí no deberían influir en la evaluación</p> <p><input type="checkbox"/> 0. Disfruta de la vida o la acepta tal como viene</p> <p><input type="checkbox"/> 1.</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Cansado de vivir. Sólo pensamientos suicidas pasajeros</p> <p><input type="checkbox"/> 3.</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Probablemente estaría mejor muerto/a. Los pensamientos suicidas son habituales, y se considera el suicidio como una posible solución, pero sin ninguna intención o plan específico</p> <p><input type="checkbox"/> 5.</p> <p><input type="checkbox"/> 6. Planes explícitos de suicidio cuando se presente una oportunidad. Preparativos activos para el suicidio</p>

Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994)		8/13																											
<b>7. APATÍA/INDIFERENCIA</b> ¿Ha perdido interés el paciente en el mundo que lo rodea? ¿Ha perdido interés en llevar a cabo actividades o le falta la motivación para empezar cosas nuevas? ¿El o ella presentan dificultad para involucrarse en una conversación o para hacer tareas? ¿Se muestra apático o indiferente? <input type="checkbox"/> SÍ (En caso que sí, siga con las subpreguntas más abajo) <input type="checkbox"/> NO (En caso que no, siga con la siguiente pregunta exploratoria) <input type="checkbox"/> NO APLICABLE (En caso que N/A, siga con la siguiente pregunta exploratoria)																													
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>SÍ</th> <th>NO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. ¿El paciente parece menos espontáneo y menos activo que de costumbre?</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>2. ¿Es difícil que el paciente inicie una conversación?</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>3. ¿Es menos afectuoso o falta de emociones cuando se le compara con su forma de ser habitual?</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>4. ¿Contribuye menos a las labores del hogar?</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>5. ¿Parece estar menos interesado en las actividades y los planes de los demás?</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>6. ¿Ha perdido el interés en sus familiares y amigos?</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>7. ¿Se muestra menos entusiasta acerca de sus intereses comunes?</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>8. ¿Muestra cualquier otra señal de que no está interesado a llevar a cabo cosas nuevas?</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>		SÍ	NO	1. ¿El paciente parece menos espontáneo y menos activo que de costumbre?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2. ¿Es difícil que el paciente inicie una conversación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3. ¿Es menos afectuoso o falta de emociones cuando se le compara con su forma de ser habitual?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4. ¿Contribuye menos a las labores del hogar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5. ¿Parece estar menos interesado en las actividades y los planes de los demás?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	6. ¿Ha perdido el interés en sus familiares y amigos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	7. ¿Se muestra menos entusiasta acerca de sus intereses comunes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	8. ¿Muestra cualquier otra señal de que no está interesado a llevar a cabo cosas nuevas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	SÍ	NO																											
1. ¿El paciente parece menos espontáneo y menos activo que de costumbre?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																											
2. ¿Es difícil que el paciente inicie una conversación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																											
3. ¿Es menos afectuoso o falta de emociones cuando se le compara con su forma de ser habitual?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																											
4. ¿Contribuye menos a las labores del hogar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																											
5. ¿Parece estar menos interesado en las actividades y los planes de los demás?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																											
6. ¿Ha perdido el interés en sus familiares y amigos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																											
7. ¿Se muestra menos entusiasta acerca de sus intereses comunes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																											
8. ¿Muestra cualquier otra señal de que no está interesado a llevar a cabo cosas nuevas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																											
Si la pregunta exploratoria se responde afirmativamente, marque el número correspondiente a la calificación del cuidador.																													
FRECUENCIA	1.	Ocasionalmente – menos de una vez por semana.																											
	2.	A menudo – aproximadamente una vez por semana.																											
	3.	Frecuentemente – varias veces a la semana pero menos que diario.																											
	4.	Muy frecuentemente – una ó más veces al día																											
GRAVEDAD	1.	Leve - la apatía es notoria pero no interfiere de forma importante con las rutinas diarias; sólo es moderadamente diferente de la conducta habitual del paciente; pero responde a sugerencias para participar en actividades																											
	2.	Moderada - la apatía es muy evidente; puede ser manejada por el cuidador mediante coacción y estímulos; responde espontáneamente sólo a eventos importantes como visitas de parientes cercanos o de miembros de la familia																											
	3.	Marcada - la apatía es muy evidente y generalmente no responde a ningún tipo de estímulo o evento externo																											
TRASTORNO ¿En qué medida le causa trastornos emocionales este comportamiento?																													
	0.	Nada																											
	1.	Mínimamente																											
	2.	Ligeramente																											
	3.	Moderadamente																											
	4.	Severamente																											
	5.	Muy severamente o extremadamente																											

# Dementia Rating Scale (GDS)

Steven Mattis,

Apellido:  
Nombre:  
Fecha nacimiento:  
Nº Hª Cª:

ATENCIÓN: A-D, AD, AE, AH, AJ.

MÁXIMO: 37 puntos

<b>A</b>	<b>Digit Span.</b> <table border="1" data-bbox="550 862 973 985"> <thead> <tr> <th colspan="2">Directo</th> <th colspan="2">Inverso</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2</td> <td>2 5</td> <td>2</td> <td>1 4</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>3 1 6</td> <td>3</td> <td>5 3 9</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>4 7 9 2</td> <td>4</td> <td>8 5 9 3</td> </tr> </tbody> </table>	Directo		Inverso		2	2 5	2	1 4	3	3 1 6	3	5 3 9	4	4 7 9 2	4	8 5 9 3	(0-8) ▲
Directo		Inverso																
2	2 5	2	1 4															
3	3 1 6	3	5 3 9															
4	4 7 9 2	4	8 5 9 3															
<b>B</b>	<b>Dos órdenes sucesivas.</b> <table border="1" data-bbox="502 1086 1013 1153"> <tbody> <tr> <td>Abra la boca y cierre los ojos</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Saque la lengua y levante la mano</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>SI PUNTUACIÓN ES IGUAL A 2, PASAR A E SUMANDO LA MAXIMA PUNTUACIÓN EN C-D.</p>	Abra la boca y cierre los ojos	0	1	Saque la lengua y levante la mano	0	1	(0-2) ▲										
Abra la boca y cierre los ojos	0	1																
Saque la lengua y levante la mano	0	1																
<b>C</b>	<b>Órdenes simples.</b> <table border="1" data-bbox="566 1310 957 1433"> <tbody> <tr> <td>Abra la boca</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Saque la lengua</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Cierre los ojos</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Levante la mano</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>	Abra la boca	0	1	Saque la lengua	0	1	Cierre los ojos	0	1	Levante la mano	0	1	(0-4) ▲				
Abra la boca	0	1																
Saque la lengua	0	1																
Cierre los ojos	0	1																
Levante la mano	0	1																
<b>D</b>	<b>Imitación.</b> <table border="1" data-bbox="566 1534 957 1657"> <tbody> <tr> <td>Abrir la boca</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Sacar la lengua</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Cerrar los ojos</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Levantar la mano</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>	Abrir la boca	0	1	Sacar la lengua	0	1	Cerrar los ojos	0	1	Levantar la mano	0	1	(0-4) ▲				
Abrir la boca	0	1																
Sacar la lengua	0	1																
Cerrar los ojos	0	1																
Levantar la mano	0	1																

INICIACIÓN Y PERSEVERACIÓN: E-O.		MÁXIMO: 37 puntos
<b>E</b>	<p><b>Fluencia verbal compleja/perseveración.</b> Decir nombres de cosas que se puedan comprar en un supermercado. 1 minuto.</p> <p>SI LA PUNTUACIÓN ES MAYOR A 13 PASAR A I SUMANDO LA MÁXIMA PUNTUACIÓN DE F-G-H.</p>	(0-20) ●
<b>F</b>	<p><b>Fluencia verbal simple/perseveración.</b> Nombrar las cosas que el examinador lleve puestas o sostenga. 1 minuto. 1 punto por cada palabra.</p>	(0-8) ●
<b>G</b>	<p><b>Perseveración de consonantes.</b> Diga "tal", diga "sal", diga "cal". Ahora diga "tal-sal-cal" cuatro veces seguidas.</p>	(0-1) ●
<b>H</b>	<p><b>Perseveración de vocales.</b> Diga "bi", "ba", "bo". Ahora diga "bi-ba-bo" cuatro veces seguidas.</p>	(0-1) ●
<b>I</b>	<p><b>Alternancia motora doble.</b> Palma mano izquierda arriba, palma mano derecha abajo. Intercambiar posiciones de forma simultánea. Mantener la alternancia hasta que el examinador decida parar. Se dará 1 punto por 5 alternancias consecutivas correctas.</p> <p>SI LA PUNTUACIÓN ES IGUAL A 1, PASAR A L SUMANDO LA MÁXIMA PUNTUACIÓN EN J-K.</p>	(0-1) ●
<b>J</b>	<p><b>Alternancia motora doble.</b> Mano izquierda cerrada, mano derecha abierta. Intercambiar posiciones de forma simultánea. Se dará 1 punto por 5 alternancias consecutivas correctas.</p>	(0-1) ●
<b>K</b>	<p><b>Tapping alternante.</b> Índice derecho, índice izquierdo. Intercambiar posiciones de forma simultánea. Se dará 1 punto por 5 alternancias consecutivas correctas.</p>	(0-1) ●
<b>L</b>	<p><b>Diseño grafomotor 1.</b> Presentar lámina nº 1 del cuaderno y copiar dibujo de izquierda a derecha. Se dará un punto si dibuja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) el mismo número de cenefa cuadrada y triangular, y</li> <li>b) en la misma secuencia.</li> </ul> <p>SI LA PUNTUACIÓN ES IGUAL A 1, PASAR A P SUMANDO LA MÁXIMA PUNTUACIÓN EN M-N-O.</p>	(0-1) ●
<b>M</b>	<p><b>Diseño grafomotor 2.</b> Presentar lámina nº 2 del cuaderno y copiar círculo.</p>	(0-1) ●
<b>N</b>	<p><b>Diseño grafomotor 3.</b> Presentar lámina nº 3 del cuaderno y copiar cruz.</p>	(0-1) ●
<b>O</b>	<p><b>Diseño grafomotor 4.</b> Presentar lámina nº4 del cuaderno y copiar secuencia de XOXOXO. Se dará 1 punto por 5 secuencias correctas de XO.</p>	(0-1) ●

CONSTRUCCIÓN: P-U.		MÁXIMO: 6 puntos
<b>P</b>	<b>Construir diseño 1.</b> Presentar lámina nº 5 del cuaderno y copiar.	(0-1) ★
<b>Q</b>	<b>Construir diseño 2.</b> Presentar lámina nº 6 del cuaderno y copiar.  SI LA PUNTUACIÓN ES IGUAL A 1, PASAR A V SUMANDO LA MÁXIMA PUNTUACIÓN EN R-S-T-U.	(0-1) ★
<b>R</b>	<b>Construir diseño 3.</b> Presentar lámina nº 7 del cuaderno y copiar.	(0-1) ★
<b>S</b>	<b>Construir diseño 4.</b> Presentar lámina nº 8 del cuaderno y copiar.	(0-1) ★
<b>T</b>	<b>Construir diseño 5.</b> Presentar lámina nº 9 del cuaderno y copiar.	(0-1) ★
<b>U</b>	<b>Construir diseño 6.</b> Pedir a paciente que escriba su nombre completo y firme.	(0-1) ★

# CONCEPTUALIZACIÓN: V-Z, AB.

MÁXIMO: 39 puntos

**V** **Similitudes y diferencias.**  
Presentar láminas 10-17 y preguntar:

- qué dos estímulos se parecen,
- qué estímulo es el diferente.

(0-16) ♦

	IGUAL			DIFERENTE		
Nº 10	Triángulos	0	1	Círculo	0	1
Nº 11	Líneas verticales	0	1	Línea horizontal	0	1
Nº 12	Círculos grandes	0	1	Círculo pequeño	0	1
Nº 13	Cuadrados	0	1	Círculo	0	1
Nº 14	Círculos	0	1	Triángulo	0	1
Nº 15	Círculo y óvalo	0	1	Cuadrado	0	1
Nº 16	Cuadrado y triángulo	0	1	Círculo	0	1
Nº 17	Parejas	0	1	Rectángulo	0	1
Sumar puntos.						

**W** **Similitudes.**  
Decir en qué se parecen los siguientes pares de palabras. Si la respuesta es abstracta 2 puntos, si concreta, 1. Si el paciente da una respuesta abstracta y después una concreta y no sabe cuál de las 2 escoger, puntuar la última respuesta dada.

(0-8) ♦

Manzana-Plátano	0	1	2

	<table border="1"> <tr> <td>Abrigo-Camiseta</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td></tr> <tr> <td>Barco-Coche</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td></tr> <tr> <td>Mesa-Silla</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td></tr> </table>	Abrigo-Camiseta	0	1	2	Barco-Coche	0	1	2	Mesa-Silla	0	1	2																																																					
Abrigo-Camiseta	0	1	2																																																															
Barco-Coche	0	1	2																																																															
Mesa-Silla	0	1	2																																																															
	SI LA PUNTUACIÓN ES MAYOR A 5, PASA A AA, SUMANDO LA MÁXIMA PUNTUACIÓN EN X-Y-Z.																																																																	
X	<p><b>Razonamiento inductivo priming.</b>          Pedir al paciente que enumere tres cosas para comer, a continuación, se anotan las respuestas dadas y se le pregunta en qué se parecen las tres cosas que ha enumerado. Igual para cosas de vestir y medios de transporte. Se dará 1 punto para cada respuesta correcta sin necesidad de pistas.</p> <table border="1"> <tr> <td>Comer</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr> <td>Vestir</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr> <td>Medios transporte</td><td>0</td><td>1</td></tr> </table>	Comer	0	1	Vestir	0	1	Medios transporte	0	1	(0-3) ♦																																																							
Comer	0	1																																																																
Vestir	0	1																																																																
Medios transporte	0	1																																																																
Y	<p><b>Diferencias.</b>          Se le leen al paciente tres palabras y se le pide que diga cuál de todas ellas no encaja con las demás.</p> <table border="1"> <tr> <td>Perro-Gato-Coche</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr> <td>Chico-Puerta-Hombre</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr> <td>Pescado-Coche-Tren</td><td>0</td><td>1</td></tr> </table>	Perro-Gato-Coche	0	1	Chico-Puerta-Hombre	0	1	Pescado-Coche-Tren	0	1	(0-3) ♦																																																							
Perro-Gato-Coche	0	1																																																																
Chico-Puerta-Hombre	0	1																																																																
Pescado-Coche-Tren	0	1																																																																
Z	<p><b>Similitudes-Elección múltiple.</b>          Se dará 2 puntos por cada respuesta abstracta y 1 si es concreta. En caso de que el paciente dé una respuesta de cada, se le preguntará cuál de ellas es la mejor y se puntuará. Si el sujeto no puede decidirse, se puntuará la última respuesta dada.</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="4"><b>Manzana-Plátano</b></td> <td colspan="4"><b>Barca-Coche</b></td> </tr> <tr> <td>Ambas fruta</td><td></td><td></td><td>2</td> <td>Ambos medios transporte</td><td></td><td></td><td>2</td> </tr> <tr> <td>Ambas vegetales</td><td></td><td>1</td><td></td> <td>Ambos se mueven</td><td></td><td>1</td><td></td> </tr> <tr> <td>Ambas animales</td><td>0</td><td></td><td></td> <td>Ambos ropa</td><td>0</td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Abrigo-Camiseta</b></td> <td colspan="4"><b>Mesa-Silla</b></td> </tr> <tr> <td>Ambas ropa</td><td></td><td></td><td>2</td> <td>Ambos muebles</td><td></td><td></td><td>2</td> </tr> <tr> <td>Ambas de lana</td><td></td><td>1</td><td></td> <td>Ambos de madera</td><td></td><td>1</td><td></td> </tr> <tr> <td>Ambas fruta</td><td>0</td><td></td><td></td> <td>Ambos medios transporte</td><td>0</td><td></td><td></td> </tr> </table>	<b>Manzana-Plátano</b>				<b>Barca-Coche</b>				Ambas fruta			2	Ambos medios transporte			2	Ambas vegetales		1		Ambos se mueven		1		Ambas animales	0			Ambos ropa	0			<b>Abrigo-Camiseta</b>				<b>Mesa-Silla</b>				Ambas ropa			2	Ambos muebles			2	Ambas de lana		1		Ambos de madera		1		Ambas fruta	0			Ambos medios transporte	0			(0-8) ♦
<b>Manzana-Plátano</b>				<b>Barca-Coche</b>																																																														
Ambas fruta			2	Ambos medios transporte			2																																																											
Ambas vegetales		1		Ambos se mueven		1																																																												
Ambas animales	0			Ambos ropa	0																																																													
<b>Abrigo-Camiseta</b>				<b>Mesa-Silla</b>																																																														
Ambas ropa			2	Ambos muebles			2																																																											
Ambas de lana		1		Ambos de madera		1																																																												
Ambas fruta	0			Ambos medios transporte	0																																																													
AA	<p><b>Recuerdo verbal/Lectura.</b>          Esta tarea no se puntúa. Leer frase escrita en lámina 18 en voz alta e instar a paciente para que la recuerde.</p>	No Puntúa																																																																
AB	<p><b>Recuerdo verbal/Elaboración frase.</b>          Que paciente invente una frase que incluya las palabras "hombre" y "coche". A continuación, recordar a paciente que memorice dicha frase porque se le preguntará más tarde. Se dará un punto por cualquier frase que el paciente emita que contenga ambas palabras.</p>	(0-1) ♦																																																																



MEMORIA: AC, AF, AG, AI, AK.

MÁXIMO: 25 puntos

AC	<b>Orientación.</b> <table> <tr> <td>Día</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr> <td>Fecha</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr> <td>Mes</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr> <td>Año</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr> <td>Presidente gobierno</td><td>0</td><td>1</td></tr> </table> <table> <tr> <td>Presidente Generalitat</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr> <td>Rey</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr> <td>Hospital</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr> <td>Ciudad</td><td>0</td><td>1</td></tr> </table>	Día	0	1	Fecha	0	1	Mes	0	1	Año	0	1	Presidente gobierno	0	1	Presidente Generalitat	0	1	Rey	0	1	Hospital	0	1	Ciudad	0	1	(0-9) ■
Día	0	1																											
Fecha	0	1																											
Mes	0	1																											
Año	0	1																											
Presidente gobierno	0	1																											
Presidente Generalitat	0	1																											
Rey	0	1																											
Hospital	0	1																											
Ciudad	0	1																											
AD	<b>Distractor 1.</b> Mostrar lámina nº 19 y pedir a paciente que señale todas las A. La puntuación se obtiene restando las respuestas incorrectas de las correctas, en caso de puntuación negativa no se da ningún punto.	(0-6) ▲																											
AE	<b>Distractor 2.</b> Mostrar tarjeta nº 20 y pedir a paciente que señale todas las A. La puntuación se obtiene restando las respuestas incorrectas de las correctas, en caso de puntuación negativa no se da ningún punto.	(0-5) ▲																											
AF	<b>Recuerdo verbal/lectura.</b> Que paciente diga la frase que previamente había leído. Dar 4 puntos por recuerdo exacto de la frase. Si no es correctamente evocada, otorgar un punto por el recuerdo de cada una de las palabras "niño", "marrón" y "perro". <table> <tr> <td>Recuerdo frase exacta</td><td>0</td><td>4</td></tr> <tr> <td>Recuerdo palabra "niño"</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr> <td>Recuerdo palabra "marrón"</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr> <td>Recuerda palabra "perro"</td><td>0</td><td>1</td></tr> </table>	Recuerdo frase exacta	0	4	Recuerdo palabra "niño"	0	1	Recuerdo palabra "marrón"	0	1	Recuerda palabra "perro"	0	1	(0-4) ■															
Recuerdo frase exacta	0	4																											
Recuerdo palabra "niño"	0	1																											
Recuerdo palabra "marrón"	0	1																											
Recuerda palabra "perro"	0	1																											
AG	<b>Recuerdo verbal/Elaboración de frase.</b> Que sujeto recuerde la frase que inventó previamente. Si la frase es completa 3 puntos, si no otorgar 1 punto por la evocación de cada una de las palabras "hombre" y "coche". <table> <tr> <td>Recuerdo frase exacta</td><td>0</td><td>3</td></tr> <tr> <td>Recuerdo palabra "hombre"</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr> <td>Recuerdo palabra "coche"</td><td>0</td><td>1</td></tr> </table>	Recuerdo frase exacta	0	3	Recuerdo palabra "hombre"	0	1	Recuerdo palabra "coche"	0	1	(0-3) ■																		
Recuerdo frase exacta	0	3																											
Recuerdo palabra "hombre"	0	1																											
Recuerdo palabra "coche"	0	1																											
AH	<b>Reconocimiento verbal/Presentación.</b> Presentar lámina nº 21 del cuaderno y que paciente lea la lista de palabras que contiene 4 veces en voz alta, con la idea de que, posteriormente, las recuerde. Se dará un punto por cada vez que lea correctamente la lista. <table> <tr> <td>Primera lectura</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr> <td>Segunda lectura</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr> <td>Tercera lectura</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr> <td>Cuarta lectura</td><td>0</td><td>1</td></tr> </table>	Primera lectura	0	1	Segunda lectura	0	1	Tercera lectura	0	1	Cuarta lectura	0	1	(0-4) ▲															
Primera lectura	0	1																											
Segunda lectura	0	1																											
Tercera lectura	0	1																											
Cuarta lectura	0	1																											



<b>AI</b>	<b>Reconocimiento verbal.</b> Enseñar láminas 22-26 y preguntar en cada una de ellas, cuál de las dos palabras había leído previamente. <table border="1"><tr><td>Lámina 22</td><td>Tarde</td><td>1</td><td>Cabeza</td><td>0</td></tr><tr><td>Lámina 23</td><td>Planta</td><td>1</td><td>Pulgada</td><td>0</td></tr><tr><td>Lámina 24</td><td>Abierto</td><td>1</td><td>Tierra</td><td>0</td></tr><tr><td>Lámina 25</td><td>Máquina</td><td>1</td><td>Noche</td><td>0</td></tr><tr><td>Lámina 26</td><td>Fuego</td><td>1</td><td>Leche</td><td>0</td></tr></table>	Lámina 22	Tarde	1	Cabeza	0	Lámina 23	Planta	1	Pulgada	0	Lámina 24	Abierto	1	Tierra	0	Lámina 25	Máquina	1	Noche	0	Lámina 26	Fuego	1	Leche	0	(0-5) ■
Lámina 22	Tarde	1	Cabeza	0																							
Lámina 23	Planta	1	Pulgada	0																							
Lámina 24	Abierto	1	Tierra	0																							
Lámina 25	Máquina	1	Noche	0																							
Lámina 26	Fuego	1	Leche	0																							
<b>AJ</b>	<b>Emparejamiento visual.</b> Presentar láminas 27-28 del cuaderno. Instar al paciente que reconozca en la lámina 28, el dibujo que el examinador señala en la 27. <table border="1"><tr><td>Dibujo 1</td><td>0</td><td>1</td></tr><tr><td>Dibujo 2</td><td>0</td><td>1</td></tr><tr><td>Dibujo 3</td><td>0</td><td>1</td></tr><tr><td>Dibujo 4</td><td>0</td><td>1</td></tr></table>	Dibujo 1	0	1	Dibujo 2	0	1	Dibujo 3	0	1	Dibujo 4	0	1	(0-4) ▲													
Dibujo 1	0	1																									
Dibujo 2	0	1																									
Dibujo 3	0	1																									
Dibujo 4	0	1																									
<b>AK</b>	<b>Memoria visual.</b> Enseñar láminas 29-32 y que recuerde en cada pareja de estímulos el que había visto en la tarea AJ. <table border="1"><tr><td>Lámina 29</td><td>Derecha examinador</td><td>1</td><td>Izquierda examinador</td><td>0</td></tr><tr><td>Lámina 30</td><td>Izquierda examinador</td><td>1</td><td>Derecha examinador</td><td>0</td></tr><tr><td>Lámina 31</td><td>Izquierda examinador</td><td>1</td><td>Derecha examinador</td><td>0</td></tr><tr><td>Lámina 32</td><td>Derecha examinador</td><td>1</td><td>Izquierda examinador</td><td>0</td></tr></table>	Lámina 29	Derecha examinador	1	Izquierda examinador	0	Lámina 30	Izquierda examinador	1	Derecha examinador	0	Lámina 31	Izquierda examinador	1	Derecha examinador	0	Lámina 32	Derecha examinador	1	Izquierda examinador	0	(0-4) ■					
Lámina 29	Derecha examinador	1	Izquierda examinador	0																							
Lámina 30	Izquierda examinador	1	Derecha examinador	0																							
Lámina 31	Izquierda examinador	1	Derecha examinador	0																							
Lámina 32	Derecha examinador	1	Izquierda examinador	0																							

▲	ATENCIÓN: A-D, AD, AE, AH, AJ.	
●	INICIACIÓN-PERSEVERACIÓN: E-O.	
★	CONSTRUCCIÓN: P-U.	
◆	CONCEPTUALIZACIÓN: V-Z, AB.	
■	MEMORIA: AC, AF, AG, AI, AK.	

**ANEXO 6: Consentimientos informados: versión paciente y  
versión control**

HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE
<p><b>Título del estudio:</b> Validación al castellano de la escala LARS de apatía para la Enfermedad de Parkinson</p>
<p><b>Explicación general del estudio:</b>  El servicio de Neurología de este Hospital está llevando a cabo un estudio de investigación clínica para la normalización y validación de la escala LARS de apatía en la Enfermedad de Parkinson. Esta escala ha sido elaborada en Francia pero no se disponen datos sistemáticos en nuestro medio. Este test será utilizado para el diagnóstico de la apatía en la Enfermedad de Parkinson, síntoma muy invalidante en estos pacientes. Sin este tipo tests no es posible realizar diagnósticos adecuados ni evaluar la evolución de estas enfermedades, e incluso el efecto de los tratamientos. Por todos estos hechos se solicita la colaboración de voluntarios sanos y de pacientes con Enfermedad de Parkinson.</p> <p><b>Procedimiento:</b>  El proyecto consta de dos entrevistas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Una primera fase en la que se le realizará una entrevista y preguntas sobre su historial personal (edad, profesión, etc.) y médico así como una exploración física detallada.</li> <li>■ A continuación una segunda fase en la que se le pasarán una serie de tests neuropsicológicos (lenguaje, memoria, atención, concentración, etc.) y la escala a validar. En algunos casos se le pedirá al paciente que vuelva otro día para repetir alguno de los test.</li> </ul> <p><b>Molestias:</b> La evaluación con tests no supone ninguna molestia ni ningún riesgo potencial.</p> <p><b>Beneficios:</b> Los beneficios que le brinda la participación en este proyecto incluyen el conocer mejor su forma de pensar, su capacidad verbal, memoria, atención, concentración, razonamiento y rapidez mental. Su contribución ayudará a que este test se pueda aplicar con criterios claros y sin ambigüedades a pacientes. Por último, el disponer en nuestro hospital de datos sobre sus capacidades mentales actuales, tiene un interés especial para usted ya que sirve como una “fotografía” de su estado actual que se podría comparar con tests que se le puedan realizar dentro de varios años si su estado de salud lo requiriera.</p> <p><b>Confidencialidad:</b> Todos los registros se mantendrán de forma que su participación en este proyecto sea confidencial, de tal manera que si los resultados del estudio se hacen públicos, su nombre o datos confidenciales no aparecerán en ningún momento. Los datos obtenidos en este estudio podrán ser revisados por un monitor designado por el equipo de investigadores y serán usados exclusivamente para extraer conclusiones científicas. Su identidad sólo será conocida por el responsable del proyecto en el centro y sus colaboradores.</p> <p><b>Discontinuación del estudio:</b> Su participación en este proyecto es totalmente voluntaria y usted puede abandonar el mismo en el momento que lo desee y sin que ello repercuta en su asistencia sanitaria futura.  En caso de tener alguna pregunta, por favor diríjase al responsable del estudio en el centro o a sus colaboradores. Se le entregará una copia de este documento.</p>

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Título del estudio:** Validación al castellano de la escala LARS de apatía para la Enfermedad de Parkinson

Yo, (nombre del voluntario).....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido suficiente información sobre el estudio

He recibido respuesta satisfactoria a mis preguntas

He hablado con (nombre del investigador).....

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

**Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio**

Firma:

Nombre del voluntario: .....

Lugar: .....

Fecha: ..... Investigador .....